

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG BULAN
(*Tithonia diversifolia*) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT PADA TIKUS
GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIABETES
MELITUS DENGAN STREPTOZOTOCIN**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Keedokteran

Program Sarjana



oleh :

Della Bintari Pratiwi

16711023

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

2020

**THE EFFECT OF GIVING KEMBANG BULAN LEAF ETHANOL EXTRACT
(*Tithonia diversifolia*) ON SGOT AND SGPT LEVELS IN WISTAR RATS
(*Rattus norvegicus*) DIABETES INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Faculty of Medicine



Della Bintari Pratiwi

16711023

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA**

2020

KARYA TULIS ILMIAH

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG BULAN
(*Tithonia diversifolia*) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT PADA TIKUS
GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIABETES MELITUS
DENGAN STREPTOZOTOCIN**

Disusun dan diajukan Oleh

DELLA BINTARI PRATIWI

16711023

Telah diseminarkan tanggal: 6 Juli 2020

dan telah disetujui oleh:

Penguji


dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc

NIK 057110202

Pembimbing


dr. R. Edy Fitriyanto, M.Gizi

NIK 017110417

Ketua Program Studi Kedokteran

Prodi Pendidikan Dokter


dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed, Ph.D

NIK 047110101

disahkan oleh

Dekan




dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK

NIK 017110102

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
KATA PENGANTAR.....	ix
INTISARI.....	viii
ABSTRACT.....	ix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Keaslian Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Telaah Pustaka	5
2.1.1 Streptozotocin (STZ).....	5
2.1.2 Diabetes.....	5
2.1.3 SGOT dan SGPT.....	7
2.1.4 Kembang Bulan.....	8
2.2 Kerangka Teori	10
2.3 Kerangka Konsep	11
2.4 Hipotesis	11
BAB III METODE PENELITIAN.....	12
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	12
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	12
3.3. Populasi dan Subjek Penelitian	12
3.3.1. Populasi penelitian.....	12
3.3.2. Subjek penelitian.....	12
3.4.1. Variabel Bebas.....	13
3.4.2. Variabel Terikat.....	13
3.4.3. Variabel Terkendali.....	13
3.5. Definisi Operasional	14
3.6. Instrumen Penelitian	14

3.6.1. Ekstrak daun kembang bulan.....	14
3.6.2. Perlakuan hewan coba	15
3.7. Alur Penelitian.....	16
3.7.1 Perawatan hewan coba	18
3.7.2 Induksi diabetes melitus	18
3.8. Analisis Data.....	18
3.9. Etika Penelitian.....	19
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHSAN.....	20
4.1 Hasil Penelitian.....	20
4.2 Pembahasan	22
4.2.1 Serum Glutamic Oksaloacetic Transaminase (SGOT)	23
4.3.3 Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT).....	24
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	27
5.1 Simpulan.....	27
5.2 Saran.....	27
DAFTAR PUSTAKA	28



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Kerusakan Hepar (Mohamed, 2016)	7
Gambar 2. <i>Tithonia diversifolia</i> (Amanatie, dan Sullistyowati, 2015)	9
Gambar 3. Kerangka teori penelitian	10
Gambar 4. Kerangka konsep penelitian	11
Gambar 5. Alur penelitian	16



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian	3
Tabel 2. Nilai rata-rata kadar SGOT dan SGPT.....	20
Tabel 3. Hasil uji post hoc Bonferroni kadar SGOT hewan coba	21
Tabel 4. Hasil post hoc Mann Whitney nilai SGPT.....	22



HALAMAN PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah dengan judul "**Pengaruh Pemberian Ekstraj Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Diabetes Melitus dengan Streptozotocin**" ini tidak terdapat Karya Tulis Ilmiah yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan juga tidak terdapat Karya Tulis tau penelitian yang pernah ditulis atau di terbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dijadikan referensi dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, Juli 2020




Della Bintari Pratiwi

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb

Alhamdulillah rabbil'alamin puji syukur kehadirat Allah S.W.T yang telah melimpahkan rahmat dan karunianya sehingga Karya Tulis Ilmiah (KTI) dengan judul "**Pengaruh Pemberian Ekstraj Etanol Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) Terhadap Kadar SGOT dan SGPT pada Tikus Galur Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Diabetes Melitus dengan Streptozotocin**" dapat diselesaikan oleh penulis. Karya tulis ini merupakan sebagian syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Strata (S1) Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

Shalawat dan salam selalu terhatur kepada Nabi Muhammad S.A.W yang telah dan akan selalu menjadi pembimbing dalam kehidupan. Semoga ridho dan syafaatnya dapat terus mengalir hingga akhir zaman.

Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini tidak terlepas dari segala bentuk dukungan, bantuan, dan doa dari berbagai pihak. Ucapan terimakasih penulis ucapkan kepada:

1. Allah SWT yang telah memberikan rezeki dan segala kemudahan sehingga penulis dapat menyelesaikan KTI ini
2. Kedua orang tua penulis yang tersayang, Bapak Mintarjo dan Ibu Rini Sumiyati Astutiningsih yang tak pernah berhenti memberi dukungan, kasih sayang, dan doa-doa terbaik untuk penulis.
3. Adik-adik penulis, Afifah Salma Adilla dan Iffa Kartika Dewi yang telah memberi dukungan dan motivasi penulis untuk menggapai cita cita.
4. dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia;
5. dr. Umatul Khoiriyah, M.Med.Ed., Ph.D selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia;
6. dr. R. Edi Fitriyanto, M.Gizi selaku dosen pembimbing yang telah memberikan waktu, tenaga, ilmu, masukan serta arahan untuk membimbing penulis dalam penulisan karya tulis ilmiah ini;
7. dr. Utami Mulyaningrum, M.Sc selaku penguji yang telah memberikan masukan, bimbingan dan arahan bagi penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah agar karya tulis ilmiah ini menjadi lebih baik;
8. Teman-teman penelitian, Dosan Surya, Safitri Indrasari, Danita Syifa yang telah membantu menyelesaikan penelitian
9. Teman-teman ACASHA FKUII 2016 yang telah kebersamai selama masa perkuliahan
10. Hana Hanifah, Fahrizal Mirza, Rachmadsyah Ramadhan, Husnul Khotimah, Arum Virya, Asthalita Lorel yang telah percaya, menemani, dan memberikan doa terbaik bagi penulis.

11. Serta semua pihak yang telah membantu penelitian dan penyusunan KTI yang tidak bisa disebutkan satu persatu

Dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini, penulis memohon maaf atas segala kekurangan dan memohon saran agar menjadi pembelajaran bagi penulis. Semoga dengan KTI ini dapat memberikan manfaat bagi penulis, pembaca, dan ilmu pengetahuan kedepannya.

Wassalamualaikum Wr. Wb

Yogyakarta, Juli 2020

Della Bintari Pratiwi



**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG BULAN
(*Tithonia diversifolia*) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT PADA TIKUS
GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIABETES MELITUS
DENGAN STREPTOZOTOCIN**

¹Della Bintari Pratiwi, ²R. Edi Fitriyanto, ³Utami Mulyaningrum

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Biokimia, Universitas Islam Indonesia

³Departemen Patologi Klinik, Universitas Islam Indonesia

INTISARI

Latar Belakang: Diabetes merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis. Pada kondisi hiperglikemia hepar melakukan glukoneogenesis dan glikogenosis. Pada kondisi tersebut hepar akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) sebagai produk metabolisme sel-sel hepar yang akan menyebabkan kerusakan pada hepar. Kerusakan pada hepar dapat diperbaiki dengan beberapa zat aktif yang terdapat pada tumbuhan daun kembang bulan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus yang diinduksi diabetes melitus.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan *post test control group design*. Jumlah sampel yang digunakan adalah sebanyak 25 ekor hewan coba yang menjadi lima kelompok: kontrol negatif (KN), kontrol positif (KP), perlakuan 1 (P1), perlakuan 2 (P2), dan perlakuan 3 (P3). Pemeriksaan SGOT dan SGPT menggunakan spektrofotometer. Data yang telah didapatkan dianalisa menggunakan *One Way-ANOVA*.

Hasil: Dari hasil pemeriksaan SGOT didapatkan rata-rata pada kelompok KN ($72,73 \pm 0,80$ U/L), KP ($23,40 \pm 0,18$ U/L), P1 ($44,08 \pm 0,86$ U/L), P2 ($38,84 \pm 0,40$ U/L), dan P3 ($29,61 \pm 0,34$ U/L). Pemeriksaan SGPT didapatkan rata-rata kelompok KN ($39,50 \pm 0,19$ U/L), KP ($17,77 \pm 0,19$ U/L), P1 ($30,58 \pm 0,34$ U/L), P2 ($27,60 \pm 0,31$ U/L), P3 ($23,49 \pm 0,24$ U/L). Hasil analisis data menggunakan *One Way-ANOVA* pada kadar SGOT didapatkan $p=0,00$ ($p<0,05$) dan kadar SGPT pada uji *Kruskal-Wallis* didapatkan $p=0,00$ ($p<0,005$).

Kesimpulan: Pemberian dosis berbeda ekstrak etanol daun kembang bulan berpengaruh terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus yang telah diinduksi diabetes melitus.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Daun Kembang Bulan, SGOT dan SGPT

THE EFFECT OF GIVING KEMBANG BULAN LEAF (*Tithonia diversifolia*) LEAF ETHANOL EXTRACT ON SGOT AND SGPT LEVELS IN WISTAR (*Rattus norvegicus*) DIABETES INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN

¹Della Bintari Pratiwi, ²R. Edi Fitriyanto, ³Utami Mulyaningrum.

¹Undergraduate Program of Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Departement of Biochemistry, Universitas Islam Indonesia

³Departement of Clinical Pathology, Universitas Islam Indonesia

ABSTRACT

Background: Diabetes is a metabolic disease characterized by a condition of chronic hyperglycemia. In the case of hyperglycemia, gluconeogenesis and glycogenosis are carried out. In these conditions the liver will produce Reactive Oxygen Species (ROS) as a metabolic product of liver cells which will cause damage to the liver. Damage to the liver can be repaired with several active substances which are found in lunar leaves. The purpose of this study was to determine the effect of ertanol extract of daun kembang bulan (*Tihonia diversifoila*) on SGOT and SGPT levels of rats induced by diabetes mellitus.

Method: This study is an experimental study with a post test control group design. The number of samples used were 25 experimental animals which were divided into five groups: negative control (KN), positive control (KP), treatment 1 (P1), treatment 2 (P2), and treatment 3 (P3). SGOT and SGPT examination using a spectrophotometer. The data obtained was analyzed using One Way-ANOVA.

Results: From the SGOT examination results obtained an average in the KN group (72.73 \pm 0.80 U / L), KP (23.40 \pm 0.18 U / L), P1 (44.08 \pm 0.86 U / L), P2 (38.84 \pm 0.40 U / L), and P3 (29.61 \pm 0.34 U / L). SGPT examination found an average of KN group (39.50 \pm 0.19 U / L), KP (17.77 \pm 0.19 U / L), P1 (30.58 \pm 0.34 U / L), P2 (27.60 \pm 0.31 U / L), P3 (23.49 \pm 0.24 U / L). The results of data analysis using One Way-ANOVA at SGOT levels obtained $p = 0.00$ ($p < 0.05$) and SGPT levels in the Kruskal-Wallis test obtained $p = 0.00$ ($p < 0.005$).

Conclusion: Giving different dosages of ethanol extracts of daun kembang bulan influences the levels of SGOT and SGPT of rats induced by diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes Mellitus, Daun Kembang Bulan, SGOT and SGPT

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes merupakan penyakit metabolik heterogen yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Mohan, 2013). Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes melitus disebabkan karena adanya defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau dapat pula gabungan antara keduanya. Menurut WHO, diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan apabila kadar glukosa darah puasa adalah ≥ 126 mg/dL atau gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (Kumar, 2015). Pada tahun 2017, total 7,5 milyar orang di dunia mengalami diabetes melitus dan diperkirakan akan meningkat menjadi 9,5 milyar orang pada tahun 2045 (Cho, 2018). Keadaan hiperglikemia menyebabkan kerusakan pada beberapa organ tubuh seperti ginjal, mata, jantung, sistem pembuluh darah, sistem persarafan, dan hepar (Garcia-compean *et al.*, 2009). Kondisi tersebut menyebabkan diabetes melitus menjadi salah satu penyebab kematian dan kecacatan terbesar di dunia (Cho, 2018).

Pada penelitian yang telah banyak dilakukan, pasien penderita diabetes melitus akan mengalami kerusakan pada hepar. Hal tersebut dikarenakan hepar berfungsi untuk menstabilkan kadar glukosa darah dengan cara glukoneogenesis dan glikogenolisis. Oleh karena fungsinya tersebut hepar merupakan salah satu organ yang akan mengalami kerusakan pada kondisi hiperglikemia (Garcia-compean *et al.*, 2009). Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan kondisi kekurangan gula darah pada sel sehingga memicu proses glukoneogenesis pada hepar. Pada kondisi tersebut dapat dibentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar melalui berbagai mekanisme. Pada saat terjadi proses lipolisis, asam lemak bebas akan banyak dilepaskan sehingga dapat terjadi penumpukan pada hepar. Apabila telah terjadi penumpukan asam lemak bebas maka sitokin proinflamasi seperti TNF-alfa, IL-1, dan IL-6 banyak dilepaskan dan akan menyebabkan kerusakan yang lebih luas. Sitokin proinflamasi juga dapat menyebabkan keparahan resistensi insulin yang meningkat (Mohamed, 2016).

Salah satu indikator untuk menilai kerusakan pada hepar yaitu *Serum Glutamic-oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) (Mohamed, 2016). SGOT dan SGPT menjadi salah satu indikator pemeriksaan kerusakan fungsi hepar yang spesifik. Enzim tersebut terletak pada sitosol dan mitokondria pada sel hepatosit yang akan dikeluarkan apabila terjadi kerusakan pada hepatosit (Shibabaw, Dessie, Molla, Zerihun & Ayelign, 2019). Kadar SGPT yang menunjukkan adanya kerusakan pada hepar tikus yaitu 17,5-30.2 U/L dan kadar SGOT 5,7-80,8 U/L (Yuneldi, 2018)

Kerusakan hepar dapat diperbaiki dengan pemberian obat antidiabetik maupun dari tumbuhan yang memiliki berbagai macam zat aktif seperti anti oksidan, anti inflamasi, anti viral, dan lain lain (Xiong dan Guan, 2017). *Titihonia diversifoila* atau daun kembang bulan merupakan salah satu tanaman yang telah banyak digunakan sebagai tanaman antidiabetes. Tanaman tersebut memiliki zat-zat seperti fenol, tanin, flavonoid, dan lainnya. Antioksidan alami yang terdapat dalam tanaman tersebut dapat melindungi berbagai sel dari efek-efek yang dapat ditimbulkan oleh ROS (Gama, 2014).

Menurut penelitian yang telah banyak dilakukan, flavonoid pada ekstrak daun kembang bulan telah terbukti dapat menurunkan kadar gula darah dan juga dapat meningkatkan sensitifitas insulin (Yuneldi, 2018). Flavonoid juga terbukti merupakan antioksidan yang cukup baik. Sifat antioksidan flavonoid selain melindungi efek ROS pada sel juga dapat menghambat pembentukan ROS dan dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT (Gama, 2014). Selain mempunyai efek antioksidan, flavonoid dapat merangsang regenerasi sel beta-pankreas (Yuneldi, 2018)

Berdasarkan hal-hal yang telah diuraikan tersebut, efek yang ditimbulkan oleh diabetes melitus dapat merusak hepar (Garcia-compean *et al.*, 2009). Kerusakan tersebut dapat diperbaiki salah satunya dengan pemberian ekstrak daun kembang bulan. Kandungan zat-zat aktif pada ekstrak daun kembang bulan selain dapat menurunkan kadar glukosa darah diyakini dapat pula menurunkan kadar SGOT dan SGPT (Xiong dan Guan, 2017). Hal tersebut dapat menjadi dasar penelitian mengenai efek ekstrak daun kembang bulan terhadap kadar SGOT dan

SGPT pada tikus yang telah diinduksi diabetes melitus menggunakan streptozotocin (STZ).

1.2 Perumusan Masalah

1. Apakah ekstrak daun kembang bulan *Tithonia diversifolia* berpengaruh terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus yang telah diinduksi diabetes menggunakan STZ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui efek ekstrak daun kembang bulan *Tithonia diversifolia* terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus yang telah diinduksi diabetes menggunakan STZ

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No	Peneliti (tahun)	Judul penelitian	Metode penelitian	Hasil penelitian	Perbedaan
1.	Pamudya Wardhana, 2018	Efek Ekstrak Etanol Daun Kembang Bulan (<i>Tithonia diversifolia</i>) Terhadap Kadar SGOT dan SGPT Pada Tikus (<i>Rattus norvegicus</i>) Model Diabetes	Penelitian eksperimental dengan metode <i>pre test- post test controlled group design</i>	tidak terdapat perbedaan signifikan pada kadar SGOT ($p=0,877$) dan SGPT ($p=0,822$)	Waktu perlakuan 21 hari
2.	Yuneldi et al, 2018	<i>Effect of SGOT and SGPT on Male Rats (Rattus norvegicus) Hyperglycemic After Giving Insulin Leaf Extract (Tithonia diversifolia)</i>	Penelitian eksperimental dengan metode <i>pre test- post test controlled group design</i>	tidak ada perbedaan signifikan pada kadar SGOT dan SGPT ($p>0,05$).	Induksi diabetes melitus menggunakan alloxan

Tabel 1. Lanjutan

No	Peneliti (tahun)	Judul penelitian	Metode penelitian	Hasil penelitian	Perbedaan
3.	Karina, 2016	Efek Hepatoprotektif Jangka Pendek Infusa Daun Insulin (<i>Tithonia diversifoila</i> (Hemsley) A. Grey) Pada Tikus Jantan Galur <i>Sprague dawley</i> Terinduksi Karbon Tetraklorida	Penelitian eksperimental dengan metode <i>pre test- post test controlled group design</i>	Terdapat perbedaan bermakna terhadap kadar SGOT dan SGPT dengan nilai $p < 0,05$	Induksi menggunakan karbon tetraklorida

1.5 Manfaat Penelitian

1. Manfaat bagi Peneliti

Menambah wawasan peneliti mengenai efek ekstrak daun kembang bulan terhadap kadar SGOT dan SGPT

2. Manfaat bagi Dunia Kesehatan

Menambah wawasan mengenai pengaruh efek ekstrak daun kembang bulan terhadap kadar SGOT dan SGPT sehingga dikemudian hari terdapat penelitian lanjutan mengenai efek ekstrak daun kembang bulan sehingga terdapat alternatif mengenai pengobatan diabetes yang dapat pula menurunkan kadar SGOT dan SGPT

3. Manfaat bagi Masyarakat

Memperluas pengetahuan masyarakat mengenai pemanfaatan dan efek lain ekstrak daun kembang bulan

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin merupakan antimikroba yang diisolasi dari *Streptomyces achromogene*. Selain digunakan sebagai antimikroba, STZ juga dapat digunakan sebagai salah satu agen kemoterapi untuk mengobati karsinoma sel beta pankreas. Namun, selain memiliki efek tersebut STZ mempunyai efek sitotoksik pada sel-sel beta pankreas sehingga menyebabkan hipoinsulinemia dan hiperglikemia. Karena efek tersebut, STZ banyak digunakan sebagai penginduksi diabetes pada hewan coba (Furman, 2015).

STZ dapat memasuki sel-sel di pankreas dikarenakan mempunyai struktur yang mirip dengan glukosa, sehingga STZ dapat melewati GLUT-2 pada permukaan sel. Mekanisme yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas tergantung pada dosis pemberian. Pada dosis rendah STZ akan menyebabkan pelepasan asam glutamat dekarboksilase autoantigen yang memicu terjadinya respon inflamasi. Hasil dari reaksi inflamasi tersebut yaitu destruksi pada sel-sel beta pankreas sehingga tidak dapat menghasilkan insulin. Pada pemberian dosis tinggi, STZ mempunyai efek alkilasi pada sel beta pankreas. Pemberian dosis tinggi sekitar 0-50mg/kg BB dapat meningkatkan glukosa darah hingga >300mg/dl. Sehingga dosis pemberian STZ pada hewan coba disesuaikan dengan *outcome* yang akan dicapai (Graham *et al.*, 2011).

2.1.2 Diabetes

a. Pengertian

Diabetes merupakan kumpulan penyakit metabolik ditandai dengan adanya gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang menyebabkan kondisi hiperglikemia kronis (Mohan, 2013). Diagnosis diabetes melitus dapat ditegakkan apabila kadar Gula Darah Puasa (GDP) >126mg/dL. Kadar GDP 100-125 mg/dL dikatakan sebagai pre diabetes, dan normal apabila >100mg/dL. Kadar glukosa darah sewaktu (GDS) dikatakan sebagai diabetes apabila >200mg/dL. Tes toleransi glukosa oral (TTGO) >200mg/dL dapat pula dikategorikan sebagai diabetes. Kadar HbA1c untuk menegakkan diagnosis diabetes melitus yaitu $\geq 6,5$ (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia, 2015).

c. Patogenesis

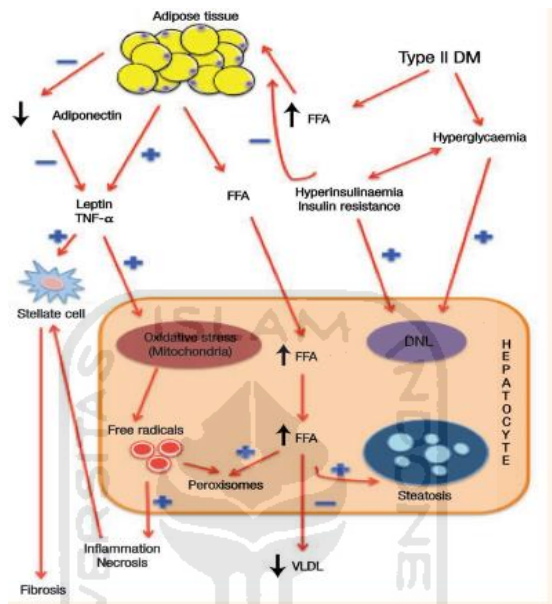
Diabetes melitus disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan yang menyebabkan kehilangan sel beta pancreas secara progresif. Diabetes melitus tipe 1 disebabkan karena adanya mutasi pada gen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) yang mengkode toleransi dan regulasi imun. Sehingga pada kasus tersebut terjadi destruksi sel beta pankreas yang akan berakibat pada kondisi hipoinsulinemia. Pada diabetes melitus tipe 2 sel beta pankreas mensekresi insulin yang berlebih untuk menjaga kondisi homeostasis. Akan tetapi pada tubuh penderita diabetes melitus tipe 2 terjadi resistensi insulin sehingga insulin yang disekresikan tidak dapat digunakan dengan baik (Skyler et al., 2016).

Insulin berfungsi sebagai pembentuk energi cadangan pada tubuh. Dalam kondisi fisiologis, insulin dapat memicu sintesis protein dan mencegah terjadinya pemecahan protein pada hepar, otot, dan sel-sel lemak. Pada hepar dan otot, insulin juga dapat menstimulasi sintesis glikogen sebagai cadangan energi dan menghambat pemecahan glikogen menjadi glukosa. Pada kondisi defisiensi insulin akut, peran-peran tersebut dapat terganggu sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia. Kondisi hiperglikemi menyebabkan akumulasi glukosa ekstraseluler yang akhirnya menyebabkan diuresis osmotik sehingga terjadi poliuria dan kerusakan di berbagai organ (Petersen dan Shulman, 2018)

Salah satu efek akut terjadinya defisiensi insulin berupa kelemahan otot terjadi akibat tidak adanya sumber energi sehingga memicu proses pemecahan protein menjadi asam amino pada otot dan beberapa jaringan lain. Sel-sel lemak jaringan juga mengalami lipolisis atau pemecahan menjadi asam lemak bebas sehingga dapat terjadi hiperlipidemia dan dapat pula terjadi proses perlemakan pada hepar. Proses pemecahan protein dan sel-sel lemak menyebabkan penderita diabetes melitus kehilangan berat badan yang berarti (Silbernagl dan Lang, 2016).

Komplikasi metabolik akibat terjadinya defisiensi insulin menjadi salah satu penyebab mortalitas terbesar. Meningkatnya kadar glukosa dalam darah menyebabkan gangguan pada beberapa organ tubuh, seperti pada organ ginjal dapat mengganggu laju filtrasi glomerulus sehingga terjadi glukosuria, proteinuria, dan kehilangan elektrolit (Forbes dan cooper, 2013). Pada keadaan hiperglikemia, organ hepar tetap tidak mendeteksi adanya glukosa sehingga memicu proses

glukoneogenesis dan glikogenolisis. Pada waktu yang bersamaan, terjadi proses pemecahan lemak sehingga akan terdapat asam lemak bebas yang sangat banyak di darah dan akan terdeposit pada hepar. Proses tersebut diikuti oleh pelepasan berbagai adipositokin dan ROS sehingga menyebabkan kerusakan pada sel-sel hepatosit (Mohammed, 2016).



Gambar 1. Patogenesis Kerusakan Hepar (Mohamed, 2016)

2.1.3 SGOT dan SGPT

Pada kondisi hiperglikemia di dalam darah, hepar berfungsi menjaga homeostasis melalui proses glukoneogenesis dan glikogenolisis sehingga dalam waktu tertentu dapat pula mengalami kerusakan. Proses pemecahan asam lemak bebas untuk menjaga homeostasis yang dilakukan oleh hepar dapat menyebabkan pembentukan ROS yang akan menyebabkan nekrosis pada sel hepar. Proses kerusakan tersebut dapat menyebabkan proses keluarnya enzim-enzim hepar seperti SGOT dan SGPT (Mohamed, 2016).

Serum Glutamic-oxaloacetic Transaminase (SGOT) terdapat pada semua organ tubuh kecuali pada tulang dan konsentrasi tertinggi pada hepar dan otot skelet. SGOT mengubah aspartat dan α -ketoglutarat menjadi oksaloasetat dan glutamat. Peningkatan kadar SGOT dapat terjadi akibat konsumsi obat-obatan tertentu dan pada kerusakan beberapa organ. Kadar SGOT yang meningkat tidak dapat menjadi indikator kerusakan hepar sehingga perlu dilakukan pemeriksaan

biomarker yang lain selain SGOT, yaitu SGPT. Peningkatan kadar SGPT biasanya mengikuti peningkatan kadar SGOT yang menunjukkan adanya kerusakan sel hepatosit. (Hall dan Cash, 2012).

Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) merupakan enzim yang terdapat pada sitosol hepatosit yang berfungsi mengubah L-alanin menjadi α -ketoglutarat. Pada saat terjadi kerusakan hepatosit yang melibatkan membran plasma akan menyebabkan enzim tersebut akan dilepaskan oleh sel yang mengalami kerusakan ke serum dan menyebabkan peningkatan kadar SGPT yang signifikan. Selain terdapat pada hepatosit, SGPT terdapat pula pada sel-sel otot, jantung dan ginjal dalam konsentrasi yang berbeda. Peningkatan kadar SGPT yang sangat tinggi dapat terjadi pada kondisi hepatitis, kelebihan besi, berat badan berlebih, dan gangguan pada metabolisme glukosa. Walaupun pada saat ini telah berkembang beberapa biomarker untuk kerusakan hepar yang lain, pemeriksaan SGOT dan SGPT tetap dapat dilakukan dikarenakan biaya yang tidak terlalu mahal dan tidak terlalu sulit untuk dilakukan oleh klinisi (Liu et al., 2014).

2.1.4 Kembang Bulan

Kembang bulan atau lebih sering dikenal masyarakat Indonesia sebagai daun insulin mempunyai nama latin *Tithonia diversifolia*. Tanaman yang berasal dari Mexico tersebut saat ini tersebar hampir di seluruh negara di dunia (Miranda et al., 2015). Di Indonesia tanaman ini tumbuh pada ketinggian yang rendah hingga dataran tinggi dan menjadi tanaman liar yang sering tumbuh di daerah yang curam seperti tepi jurang. Kembang bulan mampu tumbuh hingga ketinggian 9 meter, memiliki batang lurus berwarna hijau, daun berbentuk seperti jari, dan bunga berwarna kuning yang mirip dengan bunga matahari. Kembang bulan dapat tumbuh baik pada dataran rendah maupun dataran tinggi (Amanty et al., 2015).

Masyarakat banyak memanfaatkan bagian daun tumbuhan sebagai obat tradisional. Pengobatan tradisional telah menggunakan daun kembang bulan sebagai obat untuk berbagai penyakit, seperti: malaria, diabetes, dan penyakit-penyakit infeksi karena tumbuhan tersebut diyakini memiliki senyawa-senyawa yang berefek baik untuk tubuh. Identifikasi kimiawi membuktikan bahwa ekstrak daun kembang bulan memiliki kandungan zat-zat aktif seperti flavonoid (Duarte dan Empinotti, 2012).



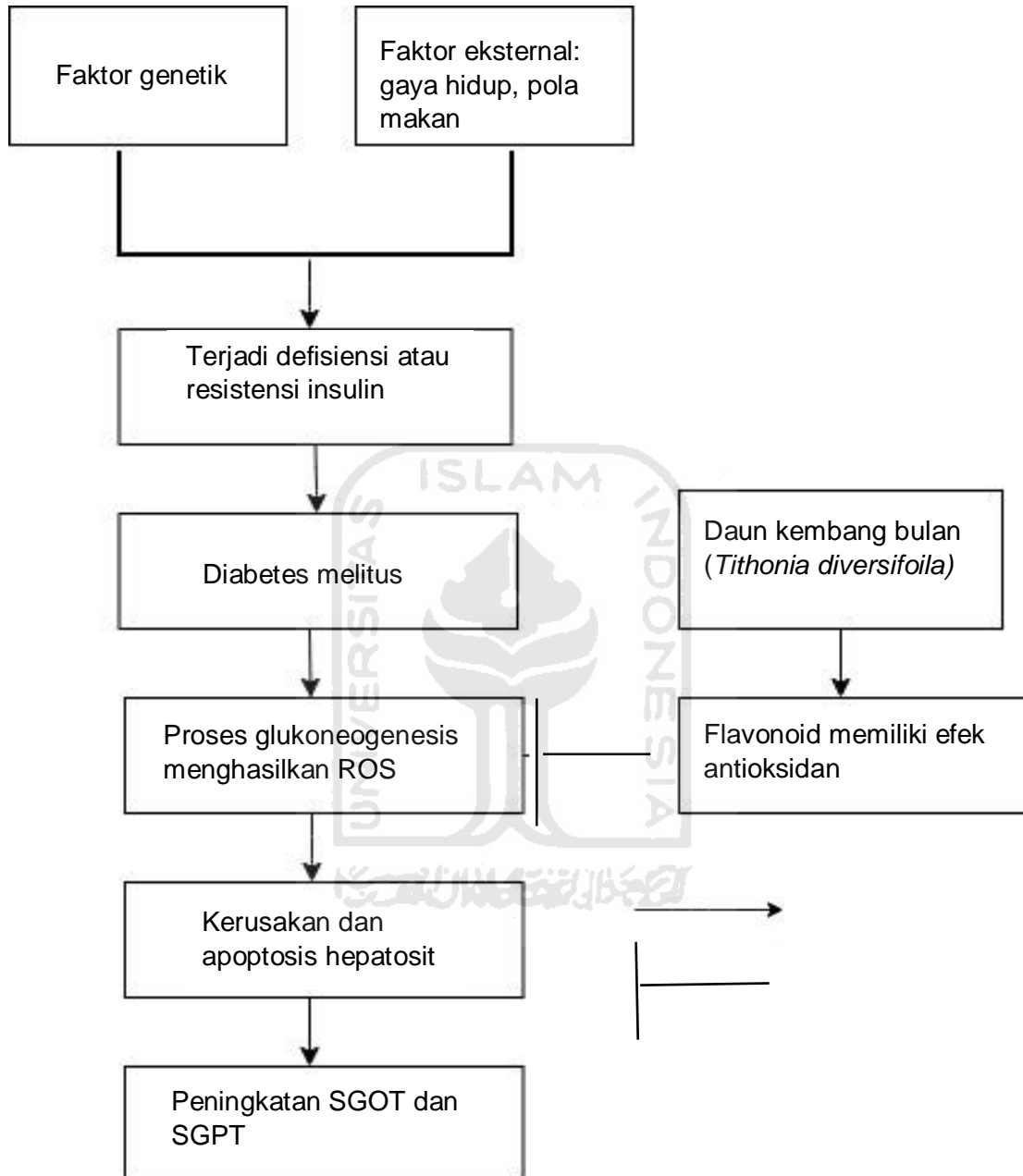
Gambar 2. *Tithonia diversifolia* (Amanatie, dan Sullistyowati, 2015)

Flavonoid merupakan produk sebagian besar tanaman yang mempunyai struktur polifenolik. Pada tanaman, flavonoid mempunyai peran yang sangat besar salah satunya yaitu sebagai filter sinar ultraviolet, antimikroba pada tanaman, dan agen detoksifikasi. Menurut jumlah karbon nya, flavonoid dibagi menjadi *flavones*, flavanol, flavanon, dan flavanon. *Flavones* diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang lebih tinggi dibandingkan dengan jenis yang lain. Pada tumbuhan *flavones* paling banyak terdapat pada daun dan batang tanaman (Panche *et al.*, 2016).

Pada manusia, flavonoid diketahui dapat mencegah terjadinya kerusakan sel akibat ROS. Tubuh manusia setiap saat akan terpapar dengan radikal bebas dan ROS akibat metabolisme oksigen atau akibat paparan eksogen. ROS dapat menyebabkan proksidasi lipid yang menyebabkan kerusakan membran sel. Kerusakan membran sel akan mengubah tekanan osmotik sel sehingga menyebabkan edem dan kematian sel. Radikal bebas dapat menarik mediator inflamatorik yang akan menyebabkan kerusakan jaringan lebih luas (Circu dan Aw, 2010).

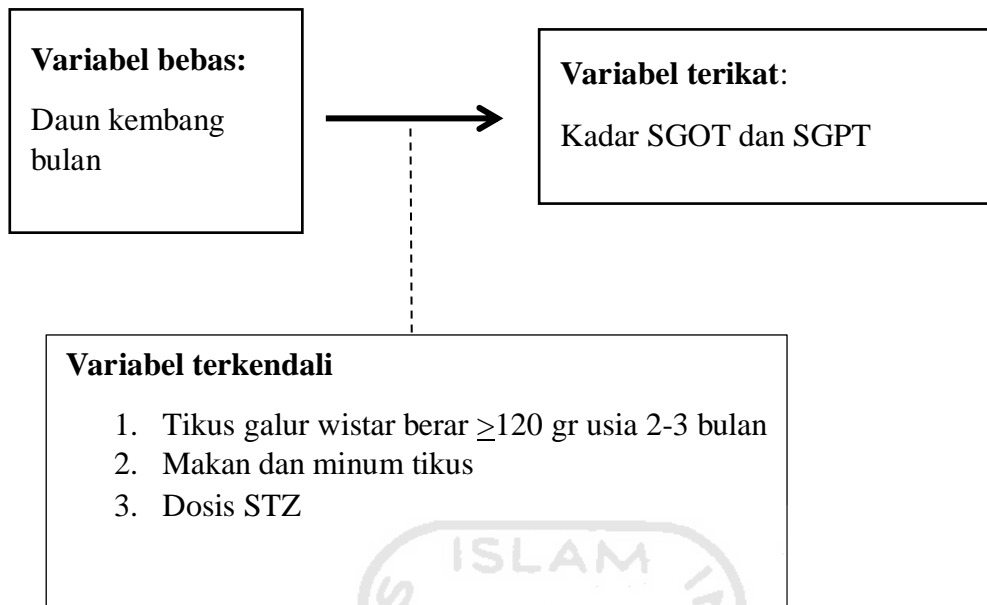
Untuk menghindari terjadinya kerusakan sel akibat ROS, makhluk hidup harus mempunyai mekanisme pertahanan, pertahanan tersebut dapat berupa mekanisme enzimatik seperti *glutation peroxidase*, dan mekanisme non enzimatik berupa asam askorbat, dan lain lain. Flavonoid dapat dioksidasi oleh radikal bebas menghasilkan radikal yang tidak terlalu reaktif dan lebih stabil. Gugus hidroksil yang sangat reaktif juga dimiliki flavonoid sehingga radikal bebas menjadi inaktif. Flavonoid juga mempunyai sifat anti inflamasi yang dapat mencegah kerusakan jaringan lebih lanjut yang diakibatkan oleh ROS (Panche *et al.*, 2016).

2.2 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori penelitian

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka konsep penelitian

2.4 Hipotesis

H₀: Tidak terdapat pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang telah diinduksi diabetes melitus

H₁: terdapat pengaruh ekstrak etanol daun kembang bulan terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus yang telah diinduksi diabetes melitus

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan menggunakan metode eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *post test control group design*. Pengukuran kadar SGOT dan SGPT dilakukan setelah dilakukan perlakuan pada hewan coba.

3.2. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Maret 2020-Juli 2020. Pembuatan ekstrak daun kembang bulan dilakukan di Laboratorium Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Indonesia. Perlakuan hewan coba dilakukan di Laboratorium terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Sedangkan pengukuran kadar SGOT dan SGPT hewan coba dilaksanakan di Laboratorium Gizi Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

3.3. Populasi dan Subjek Penelitian

3.3.1. Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah hewan coba tikus (*Rattus norvegicus*) jantan dewasa galur Wistar diabetes yang memenuhi kriteria inklusi.

3.3.2. Subjek penelitian

Hewan uji yang diambil pada penelitian ini berasal dari populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan dewasa galur Wistar, usia >2 bulan dan memiliki berat >120 gram gram. Hewan coba didapatkan dari tempat *breeding* yang sama dengan pakan dan minum yang sama. Tikus sehat dan tidak mengalami kecacatan yang ditandai dengan hewan coba bergerak aktif, bulu terlihat bersih dan tidak rontok.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah apabila tikus mati selama penelitian berlangsung.

Pengelompokan sampel dilakukan menggunakan metode *simple random sampling*, yang berarti setiap anggota populasi memiliki peluang yang sama untuk masuk ke dalam kelompok penelitian (Sastoasmoro dan Ismael, 2011).

Besarnya sampel penelitian ditentukan dengan menggunakan rumus *Federer* sebagai berikut :

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

Keterangan:

n= besar minimal sampel dalam setiap kelompok

t= jumlah kelompok

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4(n-1) \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

$$n \geq 5$$

$$P = t \times n$$

$$= 5 \times 5$$

$$= 25$$

Keterangan:

P= besar sampel yang dibutuhkan

n= jumlah ulang

t= jumlah kelompok = 5

Pada penelitian yang telah dilakukan, besar sampel penelitian yang dibutuhkan adalah 5 subjek tiap kelompok, sehingga jumlah subjek yang dibutuhkan adalah 25 ekor hewan coba.

3.4. Variabel Penelitian

3.4.1. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*).

3.4.2. Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian kali ini adalah kadar SGOT dan SGPT tikus.

3.4.3. Variabel Terkendali

Variabel terkontrol pada penelitian kali ini adalah:

- a. Tikus galur wistar jantan, berat badan >120 gram dan usia >2 bulan
- b. Pakan standar dan minuman tikus

Semua tikus diberikan pakan dan minum yang sama. Pakan yang diberikan yaitu pakan ayam berjenis Ad 2 sebagai pengganti makan tikus.

c. Tempat dan cara pemeliharaan tikus

Tikus ditempatkan di dalam kandang ukuran standar berukuran 30 cm x 15 cm yang dijaga suhu ruang standar (37°C) dan kelembapan standar. Tidak terdapat perbedaan antara suhu dan kelembapan untuk semua tikus.

3.5. Definisi Operasional

1. SGOT SGPT

Merupakan *marker* kerusakan sel-sel hepar. Nilai normal SGOT pada tikus yaitu 17,5-30,2 U/L dan SGPT normal yaitu 5,7-80,8 U/L (Gad, 2016).

2. Ekstrak etanol daun kembang bulan

Merupakan daun kembang bulan yang telah dideterminasi untuk meyakinkan bahwa benar-benar daun kembang bulan yang akan diuji. Daun kembang bulan kemudian dikeringkan dan direndam menggunakan etanol 96%. Setelah beberapa hari larutan etanol diuapkan menggunakan *rotatory evaporator* dan didapatkan ekstrak murni yang siap untuk diencerkan sesuai konsentrasi.

3. *Streptozocin* (STZ)

Adalah salah satu antibiotik yang berasal dari *Streptomyces achromogene* yang dapat digunakan sebagai bahan induksi diabetes melitus pada hewan coba. Dosis STZ adalah 175-200 mg/KgBB untuk dosis tunggal atau 50-70mg/KgBB dalam 5 hari (Deeds *et al.*, 2011)

4. Tikus galur wistar DM

Merupakan tikus galur yang digunakan dalam penelitian dan telah medapat induksi diabetes melitus menggunakan STZ dan nikotinamid (NAD) dengan dosis tertentu.

5. Sampel darah serum

Sampel darah diambil melalui retroorbita. *Whole blood* yang telah didapatkan disentrifuge untuk mendapatkan serum dengan kecepatan 1300 0rpm selama 10 menit.

3.6. Instrumen Penelitian

3.6.1. Ekstrak daun kembang bulan

Alat yang dibutuhkan yaitu: bejana, dan *rotatory evaporator*. Sedangkan bahan yang digunakan yaitu: daun kembang bulan yang telah dideterminasi, dan kertas penyaring. Daun kembang bulan yang dipakai yaitu daun dari tanaman liar

yang didapatkan di kecamatan Ngemplak, Sleman, Yogyakarta. Daun yang dipilih merupakan daun segar nomor 5-10 dari ujung tanaman sebanyak kurang lebih 10 kilogram daun segar.

3.6.2. Perlakuan hewan coba

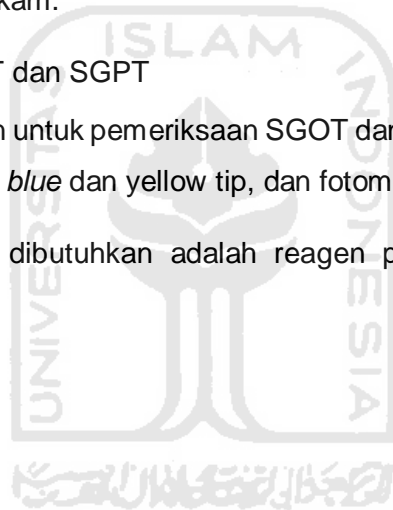
Alat yang dibutuhkan untuk perlakuan hewan coba adalah kandang tikus, timbangan tikus, sonde oral, masker dan sarung tangan, gelas ukur, tempat makan dan minum tikus.

Bahan yang dibutuhkan untuk perlakuan hewan coba adalah makanan dan minuman tikus standar laboratorium, larutan saline, STZ, ekstrak daun kembang bulan, metformin, ketamin, tikus galur wistar jantan dewasa berusia ≥ 2 bulan, berat badan ≥ 120 gram, dan sekam.

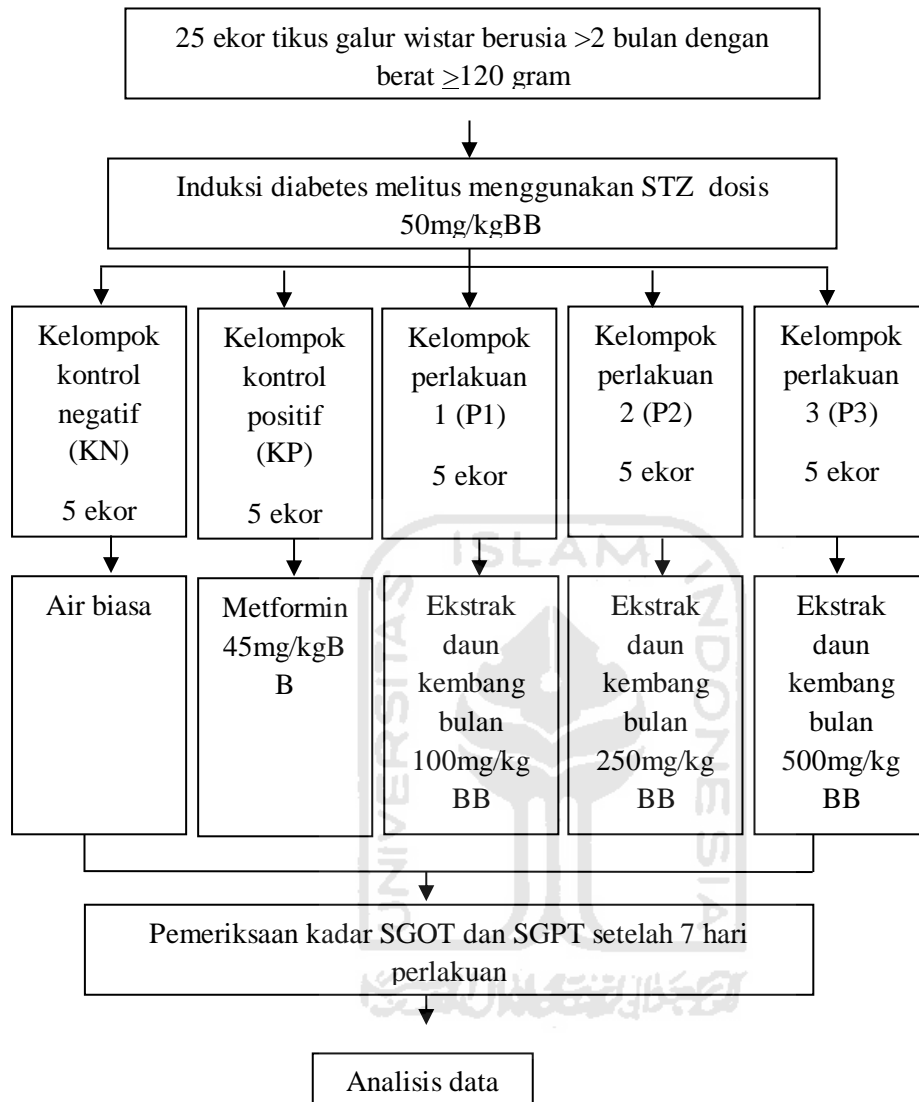
3.6.3. Pemeriksaan SGOT dan SGPT

Alat yang dibutuhkan untuk pemeriksaan SGOT dan SGPT adalah spuit 3cc, tabung reaksi, mikropipet, *blue* dan *yellow tip*, dan fotometer.

Bahan-bahan yang dibutuhkan adalah reagen pereaksi, serum sampel, parafilm, dan tisu.



3.7. Alur Penelitian



Gambar 5. Alur penelitian

1. KN: 5 ekor hewan coba diinduksi dengan STZ secara intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB. Setelah diinduksi, hewan coba diberikan air sukrosa untuk menghindari terjadinya hipoglikemi. Setelah 3 hari pemberian STZ, hewan coba akan mengalami diabetes melitus yang ditandai dengan kadar GDS ≥ 200 mg/dl.. Setelah hari ke 7 perlakuan kadar SGOT dan SGPT akan diperiksa

2. KP: 5 ekor hewan diinduksi STZ secara intraperitoneal. intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB. Setelah diinduksi, hewan coba diberikan air sukrosa untuk menghindari terjadinya hipoglikemi. Setelah 3 hari pemberian STZ, hewan coba akan mengalami diabetes melitus yang ditandai dengan kadar GDS ≥ 200 mg/dl. Setelah hewan coba mengalami diabetes melitus diberikan metformin dengan dosis 45mg/kgBB melalui sondasi lambung (Pamudya Wardhana, 2018). Kadar SGOT dan SGPT diperiksa setelah perlakuan hari ke 7.

3. P1: 5 ekor hewan coba diinduksi STZ intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB. Setelah diinduksi, hewan coba diberikan air sukrosa untuk menghindari terjadinya hipoglikemi. Setelah 3 hari pemberian STZ, hewan coba akan mengalami diabetes melitus yang ditandai dengan kadar GDS ≥ 200 mg/dl. Setelah hewan coba mengalami diabetes melitus, hewan coba diberi ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 100mg/kgBB sekali sehari melalui sondasi lambung. Setelah hari ke 7, kadar SGOT dan SGPT diperiksa (Prasetyo *et al*, 2016).

4. P2: 5 eokr hewan coba diinduksi STZ dan nikotinamid intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB. Setelah diinduksi, hewan coba diberikan air sukrosa untuk menghindari terjadinya hipoglikemi. Setelah 3 hari pemberian STZ, hewan coba akan mengalami diabetes melitus yang ditandai dengan kadar GDS ≥ 200 mg/dl. Setelah hewan coba mengalami diabetes melitus, hewan coba diberi perlakuan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 250mg/kgBB sekali sehari melalui sondasi lambung selama 7 hari. Kadar SGOT dan SGPT diperiksa pada hari ke 7 setelah perlakuan (Prasetyo *et al*, 2016).

5. P3: 5 ekor hewan coba diinduksi STZ intraperitoneal dengan dosis 50mg/kg BB. Setelah diinduksi, hewan coba diberikan air sukrosa untuk menghindari terjadinya hipoglikemi. Setelah 3 hari pemberian STZ, hewan coba akan mengalami diabetes melitus yang ditandai dengan kadar GDS ≥ 200 mg/dl.

Setelah hewan coba mengalami diabetes melitus, hewan coba diberi perlakuan ekstrak daun kembang bulan dengan dosis 500mg/kgBB sekali sehari melalui sondasi lambung selama 7 hari. Kadar SGOT dan SGPT diperiksa pada hari ke 7 (Prasetyo *et al*, 2016).

3.7.1 Perawatan hewan coba

Penelitian dilakukan terhadap 25 tikus wistar jantan berusia >2 bulan dengan berat ≥ 120 gram. Adaptasi dilakukan selama 7 hari di dalam kandang standar. Pemberian makan dan minum sesuai dengan standar Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.

3.7.2 Induksi diabetes melitus

Pembuatan model tikus diabetes melitus dilakukan dengan injeksi STZ secara intraperitoneal pada tikus galur wistar dengan dosis tunggal sebanyak 50mg/KgBB.

Kondisi hiperglikemia pada tikus akan terlihat dalam jangka waktu ± 3 hari setelah induksi menggunakan STZ (Graham *et al.*, 2011). Kadar glukosa darah hewan coba diukur menggunakan sampel darah ekor dengan metode *rapid test*. Hewan coba dikatakan mengalami diabetes melitus apabila kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dL

3.7.3 Pemberian Metformin, dan ekstrak daun kembang bulan

Pemberian metformin dan ekstrak daun kembang bulan dilakukan dengan cara sondasi satu kali per hari setiap hari dengan dosis sesuai dengan berat badan tikus selama 7 hari. Dosis metformin yang diberikan yaitu sebesar 50mg/kg BB sedangkan dosis ekstrak duan kembang bulan pada kelompok P1 yaitu 50mg/kgBB, P2 sebesar 250mg/kgBB, dan P3 sebesar 500mg/kgBB

3.8. Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan *software* SPSS untuk Windows. Sebelum melakukan uji *One Way Annova* dilakukan uji normalitas terhadap data nilai kadar SGOT dan SGPT sampel penelitian. Uji normalitas yang digunakan yaitu uji *Saphiro Wilk* dikarenakan sampel yang digunakan <50. Apabila uji normalitas menunjukkan bahwa data terdistribusi normal atau $p > 0.05$ kemudian data akan diuji menggunakan uji *One Way ANOVA*. Akan tetapi apabila hasil tes normalitas menunjukkan hasil $p < 0.05$ maka dilakukan uji alternative yaitu uji *Kruskal Wallis*. Setelah mendapatkan hasil menunjukkan adanya perbedaan signifikan yang ditunjukkan dengan $p < 0.05$ dilakukan

uji lanjutan yaitu uji *Post Hoc Test* untuk melihat kelompok-kelompok yang mengalami perbedaan. Uji *post hoc* yang dilakukan setelah uji *One Way-Anova* menggunakan uji *Bonferroni* sedangkan untuk uji *Kruskal Wallis* menggunakan uji *post hoc Mann Whitney U test* (Sastroasmoro & Ismael, 2011).

3.9. Etika Penelitian

Penelitian dilakukan setelah mendapatkan izin oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Guna kelancaran penelitian, sebelum proses penelitian dimulai, dilakukan proses perizinan kepada Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Penelitian telah mendapatkan izin dari komite etik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dengan nomor 1/Ka.Kom.Et/70/KE/II/2020 pada tanggal 7 Februari 2020.



BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Januari – Juli 2020. Pada penelitian ini, menggunakan hewan coba tikus Galur Wista (*Rattus Norvegicus*) jantan berusia lebih dari 3 bulan dengan berat badan ≥ 120 gram sejumlah 25 ekor tikus. Sampel yang didapatkan dari hewan coba berjumlah 25 sampel. Sampel terdiri dari 5 kelompok hewan coba yang berasal dari 5 ekor kontrol negatif, 5 ekor kontrol positif, 5 ekor perlakuan 50mg/kgBB (P1), 5 ekor perlakuan ekstrak etanol 250mg/kgBB (P2), dan 5 ekor perlakuan ekstrak etanol 500mg/kgBB (P3). Hasil rata-rata nilai SGOT dan SGPT hewan coba terdapat pada tabel 2.

Tabel 2. Nilai rata-rata kadar SGOT dan SGPT

Variabel	Perlakuan				
	KN	KP	P1	P2	P3
SGOT (U/L)	72,73 \pm 0,80	23,40 \pm 0,18	44,08 \pm 0,86	38,84 \pm 0,40	29,61 \pm 0,34
SGPT (U/L)	39,50 \pm 0,19	17,77 \pm 0,19	30,58 \pm 0,34	27,60 \pm 0,31	23,49 \pm 0,24

Tabel 2 menunjukkan perbedaan hasil rata-rata SGOT dan SGPT hewan coba. Nilai rata-rata SGOT paling tinggi yaitu 72,73 \pm 0,80 U/L yang terdapat pada kelompok KN, kemudian diikuti oleh P1 sebesar 44,08 \pm 0,86 U/L, kelompok P2 sebesar 38,84 \pm 0,40 U/L, kelompok P3 sebesar 29,61 \pm 0,34 U/L, dan yang paling rendah yaitu kelompok KP sebesar 23,40 \pm 0,18 U/L. Sedangkan nilai SGPT paling tinggi pada kelompok KN yaitu sebesar 39,50 \pm 0,19 U/L, kemudian kelompok P1 sebesar 30,58 \pm 0,34 U/L, kelompok P2 27,60 \pm 0,31 U/L, kelompok P3 23,49 \pm 0,24 U/L, dan kelompok KP sebesar 17,77 \pm 0,19 U/L.

Uji normalitas untuk mengetahui persebaran data menggunakan Shapiro-Wilk pada kadar SGOT menunjukkan data terdistribusi normal dengan $p > 0,05$. Sehingga kadar SGOT memenuhi syarat untuk selanjutnya dilakukan uji One Way-Anova dan didapatkan hasil $p = 0,000$ ($p < 0,05$). Dari hasil tersebut berarti terdapat perbedaan signifikan kadar SGOT dalam kelompok uji. Uji homogenitas menggunakan Levene statistic menunjukkan $p = 0,097$ ($p > 0,05$) sehingga dapat dilanjutkan untuk pengujian *post hoc Bonferroni* dengan hasil yang terdapat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil uji *post hoc* Bonferroni kadar SGOT hewan coba

Kelompok uji (I)	Kelompok Pembanding (J)	Mean Difference (I-J)	P
Kontrol Negatif	Kontrol Positif	49,33000	0,0001*
	P1	28,64400	0,0001*
	P2	33,89000	0,0001*
	P3	43,11400	0,0001*
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	- 49,33000	0,0001*
	P1	- 20,68600	0,0001*
	P2	- 15,44000	0,0001*
	P3	- 6,21600	0,0001*
P1	Kontrol Negatif	- 28,64400	0,0001*
	Kontrol Positif	20,68600	0,0001*
	P2	5,24600	0,0001*
	P3	14,47000	0,0001*
P2	Kontrol Negatif	- 33,89000	0,0001*
	Kontrol Positif	15,44000	0,0001*
	P1	- 5,24600	0,0001*
	P3	9,224000	0,0001*
P3	Kontrol Negatif	- 43,11400	0,0001*
	Kontrol Positif	6,21600	0,0001*
	P1	- 14,47000	0,0001*
	P2	- 9,22400	0,0001*

*Nilai $p < 0,05$ menunjukkan hasil yang signifikan bermakna

Pada kadar SGPT hewan coba, hasil uji normalitas menggunakan Saphiro-Wilk menunjukkan data tidak terdistribusi normal dengan hasil $p < 0,05$ sehingga tidak memenuhi syarat untuk dilakukan uji *One Way-ANOVA*. Uji alternatif menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan hasil $p = 0,00$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan signifikan pada kelompok uji. Untuk mengetahui perbedaan tingkat signifikan antar kelompok maka dilakukan uji *post hoc Mann Whitney U test*. Hasil uji *post hoc* terdapat pada tabel 4.

Tabel 4. Hasil *post hoc* Mann Whitney nilai SGPT

Hubungan Antar Kelompok		p
Kontrol negatif	Kontrol Positif	0,007*
	P1	0,008*
	P2	0,008*
	P3	0,008*
Kontrol Positif	Kontrol Negatif	0,007*
	P1	0,008*
	P2	0,008*
	P3	0,008*
P1	Kontrol Negatif	0,008*
	Kontrol Positif	0,008*
	P2	0,009*
	P3	0,009*
P2	Kontrol Negatif	0,008*
	Kontrol Negatif	0,008*
	P1	0,009*
	P3	0,009*
P3	Kontrol negatif	0,008*
	Kontrol positif	0,008*
	P1	0,009*
	P2	0,009*

*Nilai $p < 0,05$ menunjukkan hasil yang signifikan bermakna

4.2 Pembahasan

Pada penelitian yang telah dilakukan, didapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang bermakna nilai SGOT dan SGPT antara kelompok hewan uji yang diberikan intervensi metformin 50mg/kgBB (KP), ekstrak daun kembang bulan 50mg/kgBB (P1), ekstrak daun kembang bulan 50mg/kgBB (P2), dan ekstrak daun kembang bulan 250mg/kgBB (P3) dengan nilai $p < 0,05$. Akan tetapi apabila melihat nilai rata-rata kadar SGOT kelompok P1 dan P2 masih memiliki kadar diatas ambang nilai normal. Ekstrak etanol daun kembang bulan menurunkan rata-rata nilai kadar SGPT pada seluruh kelompok uji. Hasil penelitian ini menunjukkan

bahwa kelompok KP, P1, P2, dan P3 memiliki efek yang sebanding dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT tikus yang telah diinduksi diabetes melitus. Apabila dilihat hasil rata-rata nilai SGOT dan SGPT, nilai rata-rata paling rendah dimiliki oleh kelompok KP dengan rata-rata SGOT $23,40 \pm 0,18$ U/L dan SGPT $17,77 \pm 0,19$ U/L, kemudian diikuti oleh kelompok P3 $29,61 \pm 0,34$ U/L dan SGPT $23,49 \pm 0,24$ U/L, kelompok P2 dengan SGOT $38,84 \pm 0,40$ U/L dan SGPT $27,60 \pm 0,31$ U/L, dan yang terakhir pada kelompok P3 $44,08 \pm 0,86$ U/L dan SGPT $30,58 \pm 0,34$ U/L.

4.2.1 Serum Glutamic Oksaloacetic Transaminase (SGOT)

Hasil penelitian pada hewan coba yang diberi Streptozotocin (STZ) 50mg/kgBB menunjukkan peningkatan kadar SGOT pada hewan coba. Pada pemeriksaan kadar SGOT didapatkan hasil rata-rata kadar SGOT tertinggi pada kelompok kontrol negatif (KN) dengan nilai $72,73 \pm 0,80$ U/L. Kelompok KN merupakan tikus yang diberi STZ sebagai induksi diabetes melitus tanpa diberi intervensi selama 7 hari. Pada kelompok intervensi dosis 50mg/kgBB ekstrak etanol daun kembang bulan (P1) dan kelompok intervensi dosis 250mg/kgBB (P2) terdapat peningkatan kadar SGOT dengan nilai rata-rata P1 sebesar $44,08 \pm 0,86$ U/L dan P2 sebesar $38,84 \pm 0,40$ U/L. Nilai kadar SGOT pada kelompok tersebut melebihi ambang nilai normal SGOT pada tikus. Pada kelompok intervensi dosis 500mg/kgBB (P3) nilai rata-rata SGOT sebesar $29,61 \pm 0,34$ U/L. Kelompok tersebut memiliki kadar SGOT yang dalam batas normal. Rata-rata kadar SGOT paling rendah yaitu terdapat pada kelompok intervensi 50mg/kgBB metformin yaitu sebesar $23,40 \pm 0,18$ U/L.

Hal tersebut membuktikan bahwa induksi diabetes melitus oleh STZ dapat mengakibatkan hiperglikemia dan adanya gangguan pada sel-sel hepar. Gangguan pada sel hepar ditandai dengan meningkatnya kadar SGOT diatas nilai normal yaitu 17,5-30,2 U/L (Gad, 2016). Menurut Mohamed (2016), kondisi hiperglikemia menyebabkan glukoneogenesis, glikogenolisis, dan lipolisis yang tidak terkendali untuk mempertahankan kadar glukosa di dalam sel. Proses-proses tersebut meningkatkan proses metabolisme seluler sehingga menyebabkan peningkatan hasil akhir metabolisme berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*). Semakin banyak ROS yang dihasilkan akan menginduksi apoptosis hepatosit dan pelepasan sitokin pro inflamasi yang akan menyebabkan peningkatan molekul

adesi dan infiltrasi leukosit. Gabungan dari hal-hal tersebut mengakibatkan kerusakan jaringan yang semakin luas. Apoptosis hepatosit menyebabkan enzim-enzim yang terdapat di dalam sel memenuhi ruang ekstraseluler dan dapat terdeteksi di dalam darah (Mohammed, 2016).

Pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan pada dosis 500mg/kgBB dapat menurunkan kadar SGOT pada tikus hingga pada rentan normal yaitu dengan rata-rata $29,61 \pm 0,34$ U/L. Ekstrak etanol mempunyai efek antidiabetes atau efek hipoglikemik yang berarti dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Apabila kadar glukosa dalam darah telah mengalami penurunan, maka proses glukoneogenesis, glikogenolisis, dan lipolisis dapat dihentikan dan pembentukan ROS akan berkurang sehingga proses kerusakan di hepar akan dapat dihentikan dan kadar SGOT dapat mengalami penurunan (Yuneldi, *et al.*, 2018)

Menurut Rena, Hardie & Pearson (2017) pemberian metformin dapat menghambat proses glukoneogenesis pada hepar. Pada saat memasuki mitokondria sel hepar, metformin dapat menginhibisi *Complex I* pada proses pembentukan ATP untuk bahan bakar proses glukoneogenesis. Selain itu, metformin dapat pula menginhibisi enzim FBPase dalam proses glukoneogenesis sehingga dapat menginhibisi glukoneogenesis secara akut. Dalam penelitian ini, kadar SGOT pada hewan coba yang diberi metformin menunjukkan nilai $23,40 \pm 0,18$ U/L yang menunjukkan dibawah rentan nilai normal.

4.3.3 Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)

Hasil rata-rata nilai SGPT pada semua kelompok uji menunjukkan nilai dalam ambang batas normal. Akan tetapi nilai SGPT tertinggi terdapat pada kelompok KN dengan nilai rata-rata sebesar $39,50 \pm 0,19$ U/L diikuti P1 sebesar $30,58 \pm 0,34$ U/L, kelompok P2 $27,60 \pm 0,31$ U/L, kelompok P3 $23,49 \pm 0,24$ U/L, dan kelompok KP sebesar $17,77 \pm 0,19$ U/L. Walaupun masih dalam batas nilai normal, akan tetapi terdapat perbedaan rata-rata antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok yang diberi perlakuan.

Terdapat peningkatan pada rata-rata SGOT kelompok kontrol negatif melebihi nilai ambang normal SGOT pada tikus akan tetapi peningkatan kadar SGPT pada kelompok yang sama masih dalam ambang nilai normal SGPT pada tikus. Peningkatan kadar SGOT dan diikuti peningkatan kadar SGPT

mengindikasikan adanya kerusakan sel-sel hepar. Kadar SGPT yang meningkat akan mengkonfirmasi kerusakan adalah berasal dari sel hepar dikarenakan SGOT dapat dikeluarkan oleh organ lain seperti jantung, otot, dan otak. Pada kondisi diabetes melitus peningkatan kadar SGOT umumnya akan sangat tinggi tetapi peningkatan SGOT akan sangat rendah sehingga masih dalam ambang nilai normal. Hal tersebut berbeda apabila dibandingkan dengan penyakit-penyakit intrahepatik. Pada penyakit intrahepatik peningkatan SGOT akan diikuti oleh peningkatan SGPT (Liu et al., 2014).

Peningkatan kadar SGPT terjadi apabila terjadi kerusakan pada membran plasma sel sehingga enzim dapat keluar memasuki ruangan ekstraseluler dan terdeteksi dalam serum. Nilai SGPT pada semua kelompok uji yang menunjukkan hasil dalam batas normal dapat terjadi karena adanya beberapa faktor. Seperti pada penelitian yang telah dilakukan oleh Yuneldi *et al* (2018) nilai SGPT dalam rentan normal diakibatkan karena adanya proses regenerasi sel hepar yang cepat. Hepar merupakan salah satu organ yang memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi apabila penyebab kerusakan telah hilang. Faktor berikutnya adalah akibat penyakit metabolik, kerusakan yang terjadi tidak meluas dan hanya pada bagian kecil hepatosit sehingga peningkatan kadar SGPT masih dalam rentan nilai yang normal (Liu et al., 2014).

Nilai rata-rata kadar SGOT maupun SGPT paling rendah terdapat pada kelompok kontrol positif. Kelompok kontrol positif merupakan kelompok uji yang diberikan metformin dengan dosis 50mg/kgBB selama 7 hari. Metformin pada hepar akan menurunkan glukoneogenesis di hepar dengan cara menurunkan produksi ATP sehingga pembentukan ROS dapat berkurang. Pada usus metformin menurunkan absorpsi glukosa sehingga kadar glukosa dalam darah tidak bertambah. Selain itu, metformin akan meningkatkan penggunaan glukosa melalui modifikasi mikroba pada saluran cerna (Rena, Hardie, dan Pearson, 2017).

Proses regenerasi pada hepar secara tidak langsung dibantu oleh pemberian ekstrak daun kembang bulan. Daun kembang bulan memiliki beberapa zat aktif yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT hewan coba yang diinduksi diabetes melitus. Zat aktif yang telah terbukti memiliki efek antidiabetes yaitu flavonoid. Flavonoid memiliki tiga mekanisme sebagai antioksidan, yaitu: 1)

mengurangi produksi ROS, 2) mekanisme *scavenging*, dan 3) sebagai proteksi. Untuk mengurangi produksi ROS, flavonoid akan menekan proses menekan glikogenolisis dan glukoneogenesis yang secara tidak langsung dapat mengurangi terbentuknya ROS atau dapat pula dengan cara menghambat enzim pada proses pembentukan ROS seperti NADH oksidase. Mekanisme *scavenging* yang dilakukan oleh flavonoid yaitu dengan cara donor atom hidrogen sehingga radikal bebas lebih stabil dan tidak dapat memiliki efek oksidasi. Pada sel beta pankreas, flavonoid akan memperbaiki kerusakan sel sehingga sel beta dapat mensekresi insulin. Flavonoid juga dapat meningkatkan sensitifitas reseptor insulin sehingga penggunaan insulin dalam tubuh akan lebih optimal dan dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah (Kumar dan Pandey, 2013).



BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan data hasil penelitian, ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dengan dosis 50mg/kgBB, 250mg/kgBB, dan 500mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus galur wistar yang diinduksi diabetes melitus.

5.2 Saran

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti berdasarkan analisis hasil penelitian yang telah dilakukan antara lain:

1. Perlu dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT pada awal untuk mengetahui fungsi organ hepar sebelum dilakukan perlakuan dan intervensi pada kelompok hewan coba.
2. Perlu dilakukan pemeriksaan perubahan jaringan pada hepar untuk mengkonfirmasi kerusakan hepar pada kelompok hewan uji.
3. Perlu dilakukan uji toksisitas ekstrak daun kembang bulan agar dapat digunakan sebagai salah satu pilihan pengobatan dengan aman.

DAFTAR PUSTAKA

- Amanatie., dan Sullistyowati, E. 2015. Structure elucidation of the Leaf of *Thitonia diversifolia* (Hemsl) Gray. *Jurnal Sains dan Matematika*. 23(4): 101-106
- Cho, N., Shaw, J., Karuranga, S., Huang, Y., Rocha Fernandes, J., Ohlogge, A. dan Malanda, B., 2018. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, pp.271-281.
- Circu, M. dan Aw, T., 2010. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(6), pp.749-762
- Deeds, M., Anderson, J., Armstrong, A., Gastineau, D., Hiddinga, H., dan Jahangir, A. et al., 2011. Single dose streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Laboratory Animals*, 45(3), 131-140. doi: 10.1258/la.2010.010090.
- Duarte, M., dan Empinotti, C., 2012. Leaf and stem microscopic identification of *Tithonia diversifolia* (Hemsl.) A. Gray (Asteraceae). *Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 48(1), 109-116. doi: 10.1590/s1984-82502012000100013.
- Forbes, J. dan Cooper, M., 2013. Mechanisms of diabetic complications. *American Physiological Society*, 93(1), pp.137-188.
- Furman, B. L., 2015. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats'. *Curr. Protoc. Pharmacol.* 70:5.47.1-5.47.20. doi: 10.1002/0471141755.ph0547s70.
- Gad, S. (Ed.),. 2016. Animal models in toxicology. Boca Raton: CRC Press, North California
- Garcia-Compean, D., Jaquez-Quintana, J., Gonzalez-Gonzalez, J., dan Maldonado-Garza, H., 2009. Liver cirrhosis and diabetes: Risk factors , pathophysiology , clinical implications and management. *World J Gastroenterol*. pp. 280–288. doi: 10.3748/wjg.15.280.
- Graham, M. L., Janecek, J. L., Kittredge, J. A., Hering, B. J., & Schuurman, H. J., 2011. The streptozotocin-induced diabetic nude mouse model: Differences between Animals from Different Sources. *Comp Med*. pp. 356–360.
- Hall, P. dan Cash, J., 2012. What is the real function of the liver “ function ” tests ?. *Ulster Med J.* 81(August 2011), pp. 30–36.
- Karina, Anggun Dwi (2016) *Efek hepatoprotektif jangka pendek infusa daun insulin (Tithonia diversifolia (Hemsl.) A. Gray) pada tikus jantan galur sprague dawley terinduksi karbon tetraklorida*. Skripsi thesis, Sanata Dharma University.
- Kumar, S., dan Pandey, A., 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*, 2013, pp.1-16
- Kumar, V., Abbas, A. K., dan Aster, J. C. (2015). *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (Ninth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders
- Liu, Z., Que, S., Xu, J. dan Peng, T., 2014. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *International Journal of Medical Sciences*, 11(9), pp.925-935
- Miranda, M., Varela, R., Torres, A., Molinillo, J., Gualtieri, S., & Macías, F., 2015. Phytotoxins from *Tithonia diversifolia*. *Journal of Natural Products*. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00040.
- Mohamed, J., 2016. Mechanism of diabetes-induced liver damage the role of

- oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos University Med J.* 16(May), pp. 132–141. doi: 10.18295/squmj.2016.16.02.002.
- Mohan, H., 2013. *Textbook of pathology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers.
- Panche, A., Diwan, A., & Chandra, S., 2016. Flavonoids: an overview. *Journal Of Nutritional Science*, 5. doi: 10.1017/jns.2016.41
- Petersen, M. and Shulman, G., 2018,. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *American Physiological Society.* 98(4), pp.2133-2223.
- PERKENI, 2015, *Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*, PERKENI, Jakarta.
- Prasetro, A., Denashurya, T.G., Putri, W.S. dan Inam Ilmiawan, M. 2016. Perbandingan efek hipoglikemik infusa daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hamsley) A. Gray) dan metformin pada tikus yang diinduksi aloksan. *Cermin Dunia Kedokteran.* 43(2), pp.91-94.
- Rena, G., Hardie D., dan Pearson., 2017. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), pp.1577-1585
- Sastroasmoro, S. dan Ismael, S. (2011) *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis Edisi ke-4*. 4th edn. Jakarta: Sagung Seto.
- Shibabaw, T., Dessie, G., Molla, M., Zerihun, M., dan Ayelign, B., 2019. Assessment of liver marker enzymes and its association with type 2 diabetes mellitus in Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4742-x>
- Silbernagl, S. dan Lang, F. (2010). *Color atlas of pathophysiology*. Stuttgart: Thieme.
- Skyler, J., Bakris, G., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R., Groop, L. *et al.*, 2016. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2), pp.241-255.
- Wardhana, PAF., 2018. Efek ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes, *Skripsi, Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*.
- Xiong, F. and Guan, Y. 2017. Cautiously using natural medicine to treat liver problems. *World Journal of Gastroenterology.* 23(19), pp. 3388–3395. doi: 10.3748/wjg.v23.i19.3388.
- Yuneldi, R., Saraswati, T. dan Yuniwanti, E. (2018). Profile of SGPT and SGOT on male rats (*Rattus norvegicus*) hyperglycemic after giving insulin leaf extract (*Tithonia diversifolia*). *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 10(3), pp.519-525.

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN
KEMBANG BULAN (*Tithonia diversifolia*) TERHADAP
KADAR SGOT DAN SGPT PADA TIKUS GALUR WISTAR
(*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIABETES MELITUS
DENGAN STREPTOZOTOCIN**

Karya Tulis Ilmiah

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat

Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran

Program Studi Kedokteran

Program Sarjana



oleh :

Della Bintari Pratiwi
16711023

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

2020

**THE EFFECT OF GIVING ETHANOL EXTRACT KEMBANG BULAN LEAF
(*Tithonia diversifolia*) ON SGOT AND SGPT LEVELS IN WISTAR (*Rattus
norvegicus*) DIABETES INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program of Medicine



Della Bintari Pratiwi
16711023

FACULTY OF MEDICINE

UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

YOGYAKARTA

2020

NASKAH PUBLIKASI

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG BULAN
(*Tithonia diversifolia*) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT PADA TIKUS
GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI DIABETES MELITUS**

Disusun dan diajukan oleh

DELLA BINTARI PRATIWI

16711023

Telah diseminarkan: 6 Juli 2020
dan telah disetujui oleh:

Pembimbing



dr. R. Edi Fitriyanto, M.Gizi
NIK 017110417

البعثة الإسلامية الأندلسية

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK ETANOL DAUN KEMBANG
BULAN (*Tithonia diversifolia*) TERHADAP KADAR SGOT DAN SGPT
PADA TIKUS GALUR WISTAR (*Rattus norvegicus*) YANG DIINDUKSI
DIABETES MELITUS DENGAN STREPTOZOTOCIN**

Della Bintari Pratiwi¹, R. Edi Fitriyanto², Utami

Mulyaningrum³

INTISARI

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis. Pada kondisi hiperglikemia hepar melakukan glukoneogenesis dan glikogenosis yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan hepar. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efek ekstrak etanol daun kembang bulan terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus galur wistar yang diinduksi diabetes melitus. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode *post test with controlled group design*. Jumlah sampel yang digunakan adalah 25 hewan coba dibagi menjadi kelompok kontrol negatif (KN), kontrol positif menggunakan metformin 50mg/kgBB (KP), perlakuan 50mg/kgBB ekstrak etanol daun kembang bulan (P1), perlakuan 250mg/kgBB ekstrak etanol daun kembang (P2), dan perlakuan 500mg/kgBB ekstrak etanol daun kembang bulan (P3). Masing-masing kelompok diberi perlakuan selama 7 hari. Hasil rata-rata kadar SGOT didapatkan KN ($72,73 \pm 0,80$ U/L), KP ($23,40 \pm 0,18$ U/L), P1 ($44,08 \pm 0,86$ U/L), P2 ($38,84 \pm 0,40$ U/L), dan P3 ($29,61 \pm 0,34$ U/L). Pemeriksaan SGPT didapatkan rata-rata kelompok KN ($39,50 \pm 0,19$ U/L), KP ($17,77 \pm 0,19$ U/L), P1 ($30,58 \pm 0,34$ U/L), P2 ($27,60 \pm 0,31$ U/L), P3 ($23,49 \pm 0,24$ U/L). Menggunakan analisis data *One Way-ANOVA* didapatkan hasil kadar SGOT dan SGPT $p=0,0001$ ($p<0,005$) atau terdapat pengaruh yang signifikan ekstrak etanol daun kembang bulan terhadap kadar SGOT dan SGPT tikus yang diinduksi diabetes melitus.

Kata Kunci: Diabetes Melitus, Daun Kembang Bulan, SGOT dan SGPT

¹Mahasiswa Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia
Tel.: 085695117999, E-mail: 16711023@students.uii.ac.id

²Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

³Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia

THE EFFECT OF GIVING ETHANOL EXTRACT KEMBANG BULAN LEAF (*Tithonia diversifolia*) ON SGOT AND SGPT LEVELS ON WISTAR RAT (*Rattus norvegicus*) DIABETES INDUCED WITH STREPTOZOTOCIN

Della Bintari Pratiwi¹, R. Edi Fitriyanto², Utami Mulyaningrum³

ABSTRACT

Diabetes melitus is a metabolic disease characterized by a condition of chronic hyperglycemia. In the case of hyperglycemia, gluconeogenesis and glycogenesis are carried out. In these conditions the liver will produce Reactive Oxygen Species (ROS) as a metabolic product of liver cells which will cause damage to the liver. The purpose of this study to know the effect of giving ethanol extract of kembang bulan leaf on SGOT and SGPT levels in wistar rat diabetes induced. This is an experimental study with *post test with controlled group design*. The number of samples used in this study was 25 experimental animals which were divided into Negative control (KN), Positive control with metformin 50mg/kgBB (KP), treatment of 50mg/kgBB kembang bulan leaf extract (P1), treatment with 250mg/kgBB kembang bulan leaf extract (P2), and treatment of 500mg/kgBB kembang bulan leaf extract (P3). The average result of SGOT levels in five treatments was KN (72.73 ± 0.80 U / L), KP (23.40 ± 0.18 U / L), P1 (44.08 ± 0.86 U / L), P2 (38.84 ± 0.40 U / L), and P3 (29.61 ± 0.34 U / L). The average of SGPT level in KN group (39.50 ± 0.19 U / L), KP (17.77 ± 0.19 U / L), P1 (30.58 ± 0.34 U / L), P2 (27.60 ± 0.31 U / L), P3 (23.49 ± 0.24 U / L). Using the ANOVA test on SGOT level pvalue was 0.00 ($p < 0.05$) and p value for SGPT level was 0.00 ($p < 0.005$) which means there were significant differences.

Keywords: Diabetes Melitus, Kembang Bulan Leaf, SGOT and SGPT

¹Undergraduate Program of Medicine, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia. Tel.: 085695117999, E-mail: 16711023@students.uii.ac.id

²Departement of Biochemistry, Universitas Islam Indonesia

³Departement of Clinical Pathology, Universitas Islam Indonesia

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan penyakit metabolik heterogen yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Mohan, 2013). Kondisi hiperglikemia pada penderita diabetes melitus disebabkan karena adanya defek pada sekresi insulin, kerja insulin, atau dapat pula gabungan antara keduanya. Keadaan hiperglikemia menyebabkan kerusakan pada beberapa organ tubuh seperti ginjal, mata, jantung, sistem pembuluh darah, sistem persarafan, dan hepar (Garcia-compean *et al.*, 2009). Kondisi tersebut menyebabkan diabetes melitus menjadi salah satu penyebab kematian dan kecacatan terbesar di dunia (Cho, 2018).

Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan kondisi kekurangan gula darah pada sel sehingga memicu proses glukoneogenesis pada hepar. Pada kondisi tersebut dapat dibentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dapat menyebabkan kerusakan pada hepar melalui berbagai mekanisme (Mohamed, 2016). Salah satu indikator untuk menilai kerusakan pada hepar yaitu *Serum Glutamic-oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT) (Mohamed, 2016). SGOT dan SGPT menjadi salah satu indikator pemeriksaan kerusakan fungsi hepar yang spesifik. Enzim tersebut terletak pada sitosol dan mitokondria pada sel hepatosit yang akan dikeluarkan apabila terjadi kerusakan pada hepatosit (Shibabaw, Dessie, Molla, Zerihun & Ayelign, 2019).

Menurut penelitian yang telah banyak dilakukan, flavonoid pada ekstrak daun kembang bulan telah terbukti dapat menurunkan kadar gula darah dan juga dapat meningkatkan sensitifitas insulin (Yuneldi, 2018). Flavonoid juga terbukti merupakan antioksidan yang cukup baik. Sifat antioksidan flavonoid selain melindungi efek ROS pada sel juga dapat menghambat pembentukan ROS dan dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT (Gama, 2014). Selain mempunyai efek antioksidan, flavonoid dapat merangsang regenerasi sel beta-pankreas (Yuneldi, 2018).

METODE

Penelitian yang dilakukan menggunakan metode eksperimental dengan rancangan penelitian *post test control group design*. Pengukuran kadar SGOT dan

SGPT dilakukan setelah dilakukan perlakuan 7 hari pada hewan coba. Penelitian menggunakan 25 hewan coba yang dibagi menjadi 5 ekor kelompok kontrol negatif (KN), 5 ekor kontrol positif yang diberi metformin 50mg/kgBB (KP), 5 ekor kelompok perlakuan ekstrak daun kembang bulan 100mg/kgBB (P1), 5 ekor kelompok perlakuan 250mg/kgBB (P2), dan kelompok perlakuan 500mg/kgBB (P3) ¹. Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah tikus jantan dewasa galur Wistar, usia >2 bulan dan memiliki berat >120 gram gram sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah apabila tikus mati selama penelitian. Kadar SGOT dan SGPT hewan coba dianalisis menggunakan uji *One Way-ANOVA*.

HASIL

Kadar SGOT dan SGPT diuji menggunakan metode spektrofotometer terhadap 25 sampel serum darah yang telah disentrifus sebelumnya. Dari data yang telah didapatkan rata-rata kadar SGOT dan SGPT pada hewan coba yaitu:

Tabel 1. Rata-rata kadar SGOT dan SGPT hewan coba

Variabel	Perlakuan				
	KN	KP	P1	P2	P3
SGOT (U/L)	72,73 ± 0,80	23,40 ± 0,18	44,08 ± 0,86	38,84 ± 0,40	29,61 ± 0,34
SGPT (U/L)	39,50 ± 0,19	17,77 ± 0,19	30,58 ± 0,34	27,60 ± 0,31	23,49 ± 0,24

Tabel 1 menunjukkan perbedaan hasil rata-rata SGOT dan SGPT hewan coba. Nilai rata-rata SGOT paling tinggi yaitu 72,73 ± 0,80 U/L yang terdapat pada kelompok KN, kemudian diikuti oleh P1 sebesar 44,08 ± 0,86 U/L, kelompok P2 sebesar 38,84 ± 0,40 U/L, kelompok P3 sebesar 29,61 ± 0,34 U/L, dan yang paling rendah yaitu kelompok KP sebesar 23,40 ± 0,18 U/L. Sedangkan nilai SGPT paling tinggi pada kelompok KN yaitu sebesar 39,50 ± 0,19 U/L, kemudian kelompok P1 sebesar 30,58 ± 0,34 U/L, kelompok P2 27,60 ± 0,31 U/L, kelompok P3 23,49 ± 0,24 U/L, dan kelompok KP sebesar 17,77 ± 0,19 U/L.

Menggunakan uji *One Way-ANOVA* pada kadar SGOT hewan coba didapatkan hasil $p=0,0001$ ($p<0,005$). Setelah dilakukan analisis *post hoc Bonferroni* untuk menilai perbedaan antar kelompok, didapatkan hasil $p=0,0001$

pada seluruh kelompok atau seluruh kelompok memiliki perbedaan yang signifikan. Analisis pada kadar SGPT menggunakan uji *Kruskal-Wallis* didapatkan hasil $p=0,0001$ ($p<0,005$). Seluruh kelompok hewan uji memiliki perbedaan yang signifikan pada kadar SGPT dengan hasil $p<0,005$.

PEMBAHASAN

Pada tabel 1 didapatkan peningkatan kadar SGOT hewan coba pada beberapa kelompok. Hal tersebut membuktikan bahwa induksi diabetes melitus oleh STZ dapat mengakibatkan hiperglikemia dan adanya gangguan pada sel-sel hepar. Gangguan pada sel hepar ditandai dengan meningkatnya kadar SGOT diatas nilai normal yaitu 17,5-30,2 U/L². Kondisi hiperglikemia menyebabkan glukoneogenesis, glikogenolisis, dan lipolisis yang tidak terkendali untuk mempertahankan kadar glukosa di dalam sel³. Proses-proses tersebut meningkatkan proses metabolisme seluler sehingga menyebabkan peningkatan hasil akhir metabolisme berupa ROS (*Reactive Oxygen Species*). Semakin banyak ROS yang dihasilkan akan menginduksi apoptosis hepatosit dan pelepasan sitokin pro inflamasi yang akan menyebabkan peningkatan molekul adesi dan infiltrasi leukosit. Gabungan dari hal-hal tersebut mengakibatkan kerusakan jaringan yang semakin luas. Apoptosis hepatosit menyebabkan enzim-enzim yang terdapat di dalam sel memenuhi ruang ekstraseluler dan dapat terdeteksi di dalam darah⁴.

Pemberian ekstrak etanol daun kembang bulan pada dosis 500mg/kgBB dapat menurunkan kadar SGOT pada tikus hingga pada rentan normal yaitu dengan rata-rata $29,61 \pm 0,34$ U/L. Ekstrak etanol mempunyai efek antidiabetes atau efek hipoglikemik yang berarti dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. Apabila kadar glukosa dalam darah telah mengalami penurunan, maka proses glukoneogenesis, glikogenolisis, dan lipolisis dapat dihentikan dan pembentukan ROS akan berkurang sehingga proses kerusakan di hepar akan dapat dihentikan dan kadar SGOT dapat mengalami penurunan⁵.

Pemberian metformin dapat menghambat proses glukoneogenesis pada hepar. Pada saat memasuki mitokondria sel hepar, metformin dapat menghambat *Complex I* pada proses pembentukan ATP untuk bahan bakar proses glukoneogenesis. Selain itu, metformin dapat pula menghambat enzim FBPase dalam proses glukoneogenesis sehingga dapat menghambat glukoneogenesis

secara akut ⁶. Dalam penelitian ini, kadar SGOT pada hewan coba yang diberi metformin menunjukkan nilai $23,40 \pm 0,18$ U/L yang menunjukkan dibawah rentan nilai normal.

Terdapat peningkatan pada rata-rata SGOT kelompok kontrol negatif melebihi nilai ambang normal SGOT pada tikus akan tetapi peningkatan kadar SGPT pada kelompok yang sama masih dalam ambang nilai normal SGPT pada tikus. Peningkatan kadar SGOT dan diikuti peningkatan kadar SGPT mengindikasikan adanya kerusakan sel-sel hepar. Kadar SGPT yang meningkat akan mengkonfirmasi kerusakan adalah berasal dari sel hepar dikarenakan SGOT dapat dikeluarkan oleh organ lain seperti jantung, otot, dan otak. Pada kondisi diabetes melitus peningkatan kadar SGOT umumnya akan sangat tinggi tetapi peningkatan SGOT akan sangat rendah sehingga masih dalam ambang nilai normal. Hal tersebut berbeda apabila dibandingkan dengan penyakit-penyakit intrahepatik. Pada penyakit intrahepatik peningkatan SGOT akan diikuti oleh peningkatan SGPT ⁷.

Peningkatan kadar SGPT terjadi apabila terjadi kerusakan pada membran plasma sel sehingga enzim dapat keluar memasuki ruangan ekstraseluler dan terdeteksi dalam serum. Nilai SGPT pada semua kelompok uji yang menunjukkan hasil dalam batas normal dapat terjadi karena adanya beberapa faktor. Seperti pada penelitian yang telah dilakukan, nilai SGPT dalam rentan normal diakibatkan karena adanya proses regenerasi sel hepar yang cepat⁴. Hepar merupakan salah satu organ yang memiliki kemampuan untuk melakukan regenerasi apabila penyebab kerusakan telah hilang. Faktor berikutnya adalah akibat penyakit metabolik, kerusakan yang terjadi tidak meluas dan hanya pada bagian kecil hepatosit sehingga peningkatan kadar SGPT masih dalam rentan nilai yang normal ⁸.

Nilai rata-rata kadar SGOT maupun SGPT paling rendah terdapat pada kelompok kontrol positif. Kelompok kontrol positif merupakan kelompok uji yang diberikan metformin dengan dosis 50mg/kgBB selama 7 hari. Metformin pada hepar akan menurunkan glukoneogenesis di hepar dengan cara menurunkan produksi ATP sehingga pembentukan ROS dapat berkurang. Pada usus metformin menurunkan absorpsi glukosa sehingga kadar glukosa dalam darah tidak

bertambah. Selain itu, metformin akan meningkatkan penggunaan glukosa melalui modifikasi mikroba pada saluran cerna⁹.

Proses regenerasi pada hepar secara tidak langsung dibantu oleh pemberian ekstrak daun kembang bulan. Daun kembang bulan memiliki beberapa zat aktif yang dapat menurunkan kadar SGOT dan SGPT hewan coba yang diinduksi diabetes melitus. Zat aktif yang telah terbukti memiliki efek antidiabetes yaitu flavonoid. Flavonoid memiliki tiga mekanisme sebagai antioksidan, yaitu: 1) mengurangi produksi ROS, 2) mekanisme *scavenging*, dan 3) sebagai proteksi⁷. Untuk mengurangi produksi ROS, flavonoid akan menekan proses menekan glikogenolisis dan glukoneogenesis yang secara tidak langsung dapat mengurangi terbentuknya ROS atau dapat pula dengan cara menghambat enzim pada proses pembentukan ROS seperti NADH oksidase. Mekanisme *scavenging* yang dilakukan oleh flavonoid yaitu dengan cara donor atom hidrogen sehingga radikal bebas lebih stabil dan tidak dapat memiliki efek oksidasi. Pada sel beta pankreas, flavonoid akan memperbaiki kerusakan sel sehingga sel beta dapat mensekresi insulin. Flavonoid juga dapat meningkatkan sensitifitas reseptor insulin sehingga penggunaan insulin dalam tubuh akan lebih optimal dan dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah¹⁰.

UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih saya ucapkan kepada dr. R. Edi Fitriyanto selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah, keluarga, serta teman-teman sepenelitian penulis yang telah memberi dukungan pada penulis.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan data hasil penelitian, ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) dengan dosis 50mg/kgBB, 250mg/kgBB, dan 500mg/kgBB efektif dalam menurunkan kadar SGOT dan SGPT pada tikus galur wistar yang diinduksi diabetes melitus.

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti berdasarkan analisis hasil penelitian yang telah dilakukan antara lain: Perlu dilakukan pemeriksaan kadar SGOT dan SGPT pada awal untuk mengetahui fungsi organ hepar sebelum dilakukan perlakuan dan intervensi pada kelompok hewan coba, Perlu dilakukan pemeriksaan perubahan

jaringan pada hepar untuk mengkonfirmasi kerusakan hepar pada kelompok hewan uji, dan perlu dilakukan uji toksisitas ekstrak daun kembang bulan agar dapat digunakan sebagai salah satu pilihan pengobatan dengan aman.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prasetro, A., Denashurya, T.G., Putri, W.S. dan Inam Ilmiawan., Perbandingan efek Hipoglikemik Infusa Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) dan Metformin pada Tikus yang Diinduksi Aloksan. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2016. 43(2), pp.91-94
2. Gad, S. (Ed.),. *Animal Models in Toxicology*. Boca Raton: CRC Press, North California. 2016
3. Mohamed, J., Mechanism of Diabetes-Induced Liver Damage The Role of Oxidative Stress and Inflammation. *Sultan Qaboos University Med J*. 2016. 16(May), pp. 132–141. doi: 10.18295/squmj.2016.16.02.002.
4. Karina, Anggun Dwi., Efek hepatoprotektif jangka pendek infusa daun insulin (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) pada tikus jantan galur sprague dawley terinduksi karbon tetraklorida. Skripsi thesis, Sanata Dharma University. 2016.
5. Yuneldi, R., Saraswati, T. dan Yuniwati, E. Profile of SGPT and SGOT on Male Rats (*Rattus norvegicus*) Hyperglycemic After Giving Insulin Leaf Extract (*Tithonia diversifolia*). *Biosaintifika: Journal of Biology & Biology Education*, 2016.
6. Hall, P. dan Cash, J. What is the Real Function of the Liver “ Function ” Tests?. *Ulster Med J*. 2012.
7. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease* (Ninth edition.). Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2015
8. Kumar, S., dan Pandey, A. *Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview*. *The Scientific World Journal*. 2013
9. Liu, Z., Que, S., Xu, J. dan Peng, T. Alanine Aminotransferase- Old Biomarker and New Concept: A Review. *International Journal of Medical Sciences*. 2014., 11(9), pp.925-935
10. Wardhana, PAF. Efek ekstrak etanol daun kembang bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap kadar SGOT dan SGPT pada tikus wistar (*Rattus norvegicus*) model diabetes, Skripsi, Jurusan Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 2018

LAMPIRAN

Lampiran 1

Kadar Glukosa Darah Sewaktu hewan coba

Perlakuan	Kadar Glukosa Darah Sewaktu	
	Sebelum perlakuan (mg/dl)	Setelah perlakuan (mg/dl)
KN (4)	336	70
KN (5)	336	322
KN (8)	HIGH	121
KN (9)	HIGH	105
KN (10)	431	340
KP (1)	373	110
KP (2)	406	265
KP (3)	426	327
KP (4)	430	260
KP (5)	366	113
P1 (1)	HIGH	389
P1 (2)	HIGH	529
P1 (4)	217	123
P1 (6)	560	64
P1 (10)	HIGH	465
P2 (1)	HIGH	50
P2 (2)	321	40
P2 (3)	HIGH	91
P2 (4)	420	76
P2 (5)	217	69
P3 (1)	248	115
P3 (3)	210	74
P3 (4)	438	50
P3 (9)	341	83
P3 (10)	314	165

Lampiran 2

Kadar SGOT dan SGPT hewan coba

Perlakuan	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
KN (4)	70.40	39.81
KN (5)	71.37	39.33
KN (8)	73.80	39.81
KN (9)	74.77	38.84
KN (10)	73.31	39.81
KP (1)	23.79	17.48
KP (2)	23.30	17.48
KP (3)	22.82	18.45
KP (4)	23.30	17.96
KP (5)	23.79	17.48
P1 (1)	44.18	29.62
P1 (2)	44.18	31.56
P1 (4)	44.67	30.10
P1 (6)	41.27	31.07
P1 (10)	46.61	30.59
P2 (1)	38.35	27.67
P2 (2)	37.87	26.70
P2 (3)	38.84	27.19
P2 (4)	40.30	28.64
P2 (5)	38.84	28.16
P3 (1)	31.07	24.28
P3 (3)	30.10	23.30
P3 (4)	28.64	23.79
P3 (9)	29.62	22.82
P3 (10)	30.59	23.30

Lampiran 3

Analisis data SGOT

Descriptives

	Perlakuan		Statistic	Std. Error			
SGOT	Kontrol Negatif	Mean	72,7300	,80378			
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	70,4983			
			Upper Bound	74,9617			
		5% Trimmed Mean	72,7461				
		Median	73,3100				
		Variance	3,230				
		Std. Deviation	1,79732				
		Minimum	70,40				
		Maximum	74,77				
		Range	4,37				
		Interquartile Range	3,40				
		Skewness	-,377	,913			
		Kurtosis	-1,815	2,000			
		kontrol positif		Mean	23,4000	,18174	
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	22,8954	
					Upper Bound	23,9046	
				5% Trimmed Mean	23,4106		
Median	23,3000						
Variance	,165						
Std. Deviation	,40639						
Minimum	22,82						
Maximum	23,79						
Range	,97						
Interquartile Range	,73						
Skewness	-,487			,913			
Kurtosis	-,684			2,000			
p1				Mean	44,0860	,86021	
				95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	41,6977	
					Upper Bound	46,4743	
				5% Trimmed Mean	44,1022		
		Median	44,1800				
		Variance	3,700				

	Std. Deviation	1,92349	
	Minimum	41,27	
	Maximum	46,61	
	Range	5,34	
	Interquartile Range	3,16	
	Skewness	-,358	,913
	Kurtosis	1,461	2,000
p2	Mean	38,8400	,40698
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	37,7101
		Upper Bound	39,9699
	5% Trimmed Mean	38,8128	
	Median	38,8400	
	Variance	,828	
	Std. Deviation	,91003	
	Minimum	37,87	
	Maximum	40,30	
	Range	2,43	
	Interquartile Range	1,46	
	Skewness	1,151	,913
	Kurtosis	2,000	2,000
p3	Mean	29,6160	,34436
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	28,6599
		Upper Bound	30,5721
	5% Trimmed Mean	29,6161	
	Median	29,6200	
	Variance	,593	
	Std. Deviation	,77002	
	Minimum	28,64	
	Maximum	30,59	
	Range	1,95	
	Interquartile Range	1,46	
	Skewness	-,006	,913
	Kurtosis	-1,180	2,000

Tests of Normality

	Perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	Kntrol Negatif	,227	5	,200*	,943	5	,688
	kontrol positif	,231	5	,200*	,881	5	,315
	p1	,220	5	,200*	,967	5	,857
	p2	,300	5	,161	,907	5	,450
	p3	,136	5	,200*	,987	5	,969

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variances

SGOT

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,277	4	20	,097

ANOVA

SGOT

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	7288,203	4	1822,051	1069,729	,000
Within Groups	34,066	20	1,703		
Total	7322,269	24			

Multiple Comparisons

Dependent Variable: SGOT

Bonferroni

(I) Perlakuan	(J) Perlakuan	Mean Difference			95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
Kntrol Negatif	kontrol positif	49,33000*	,82542	,000	46,7271	51,9329
	p1	28,64400*	,82542	,000	26,0411	31,2469
	p2	33,89000*	,82542	,000	31,2871	36,4929
	p3	43,11400*	,82542	,000	40,5111	45,7169
kontrol positif	Kntrol Negatif	-49,33000*	,82542	,000	-51,9329	-46,7271
	p1	-20,68600*	,82542	,000	-23,2889	-18,0831
	p2	-15,44000*	,82542	,000	-18,0429	-12,8371

	p3	-6,21600*	,82542	,000	-8,8189	-3,6131
p1	Kntrol Negatif	-28,64400*	,82542	,000	-31,2469	-26,0411
	kontrol positif	20,68600*	,82542	,000	18,0831	23,2889
	p2	5,24600*	,82542	,000	2,6431	7,8489
	p3	14,47000*	,82542	,000	11,8671	17,0729
p2	Kntrol Negatif	-33,89000*	,82542	,000	-36,4929	-31,2871
	kontrol positif	15,44000*	,82542	,000	12,8371	18,0429
	p1	-5,24600*	,82542	,000	-7,8489	-2,6431
	p3	9,22400*	,82542	,000	6,6211	11,8269
p3	Kntrol Negatif	-43,11400*	,82542	,000	-45,7169	-40,5111
	kontrol positif	6,21600*	,82542	,000	3,6131	8,8189
	p1	-14,47000*	,82542	,000	-17,0729	-11,8671
	p2	-9,22400*	,82542	,000	-11,8269	-6,6211

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 4

Analisis data kadar SGPT



Descriptives

		Statistic	Std. Error
	perlakuan		
SGPT	kontrol negatif	Mean	39,5200
		95% Confidence Interval for Mean	
		Lower Bound	38,9821
		Upper Bound	40,0579
		5% Trimmed Mean	39,5417
		Median	39,8100
		Variance	,188
		Std. Deviation	,43324
		Minimum	38,84
		Maximum	39,81
		Range	,97
		Interquartile Range	,73
		Skewness	-1,271
	Kurtosis	,385	2,000
	kontrol positif		
	Mean	17,7700	,19375
	Lower Bound	17,2321	

	95% Confidence Interval for Mean	Upper Bound	18,3079	
	5% Trimmed Mean		17,7483	
	Median		17,4800	
	Variance		,188	
	Std. Deviation		,43324	
	Minimum		17,48	
	Maximum		18,45	
	Range		,97	
	Interquartile Range		,73	
	Skewness		1,271	,913
	Kurtosis		,385	2,000
p1	Mean		30,5880	,34295
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	29,6358	
		Upper Bound	31,5402	
	5% Trimmed Mean		30,5878	
	Median		30,5900	
	Variance		,588	
	Std. Deviation		,76686	
	Minimum		29,62	
	Maximum		31,56	
	Range		1,94	
	Interquartile Range		1,46	
	Skewness		,007	,913
	Kurtosis		-1,200	2,000
p2	Mean		27,6240	,31094
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	26,7607	
		Upper Bound	28,4873	
	5% Trimmed Mean		27,6322	
	Median		27,6700	
	Variance		,483	
	Std. Deviation		,69529	
	Minimum		26,70	
	Maximum		28,40	
	Range		1,70	
	Interquartile Range		1,34	
	Skewness		-,309	,913

p3	Kurtosis	-1,530	2,000	
	Mean	23,4980	,24848	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	22,8081	
		Upper Bound	24,1879	
	5% Trimmed Mean	23,4922		
	Median	23,3000		
	Variance	,309		
	Std. Deviation	,55563		
	Minimum	22,82		
	Maximum	24,28		
	Range	1,46		
	Interquartile Range	,98		
	Skewness	,427	,913	
	Kurtosis	-,188	2,000	

Tests of Normality

	perlakuan	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGPT	kontrol negatif	,348	5	,047	,770	5	,046
	kontrol positif	,348	5	,047	,770	5	,046
	p1	,138	5	,200*	,987	5	,967
	p2	,180	5	,200*	,962	5	,823
	p3	,239	5	,200*	,960	5	,806

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Test Statistics^a

	SGPT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,677
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

		Ranks		
	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	kontrol negatif	5	8,00	40,00
	kontrol positif	5	3,00	15,00
	Total	10		

Test Statistics^a

		SGPT
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,677
Asymp. Sig. (2-tailed)		,007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 ^b

- a. Grouping Variable: perlakuan
b. Not corrected for ties.

		Ranks		
	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	kontrol negatif	5	8,00	40,00
	p1	5	3,00	15,00
	Total	10		

Test Statistics^a

		SGPT
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,643
Asymp. Sig. (2-tailed)		,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 ^b

- a. Grouping Variable: perlakuan
b. Not corrected for ties.

		Ranks		
	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	kontrol negatif	5	8,00	40,00
	p2	5	3,00	15,00
	Total	10		

Test Statistics^a

		SGPT
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,643
Asymp. Sig. (2-tailed)		,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

		Ranks		
	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	kontrol negatif	5	8,00	40,00
	p3	5	3,00	15,00
	Total	10		

Test Statistics^a

		SGPT
Mann-Whitney U		,000
Wilcoxon W		15,000
Z		-2,652
Asymp. Sig. (2-tailed)		,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]		,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	kontrol positif	5	3,00	15,00
	p1	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics^a

	SGPT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,677
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	kontrol positif	5	3,00	15,00
	p2	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics^a

	SGPT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,643
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	kontrol positif	5	3,00	15,00
	p3	5	8,00	40,00
	Total	10		

Test Statistics^a

	SGPT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,652
Asymp. Sig. (2-tailed)	,008
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	p1	5	8,00	40,00
	p2	5	3,00	15,00
	Total	10		

Test Statistics^a

	SGPT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,611
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	p1	5	8,00	40,00
	p3	5	3,00	15,00
	Total	10		

Test Statistics^a

	SGPT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.

Ranks

	perlakuan	N	Mean Rank	Sum of Ranks
SGPT	p2	5	8,00	40,00
	p3	5	3,00	15,00
	Total	10		

Test Statistics^a

	SGPT
Mann-Whitney U	,000
Wilcoxon W	15,000
Z	-2,619
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^b

a. Grouping Variable: perlakuan

b. Not corrected for ties.